

Rôle des oscillations corticales dans l'asymétrie fonctionnelle du traitement de la parole

Benjamin Morillon

► **To cite this version:**

Benjamin Morillon. Rôle des oscillations corticales dans l'asymétrie fonctionnelle du traitement de la parole. Neurosciences. Université Pierre & Marie Curie - Paris 6, 2011. Français. tel-02088084

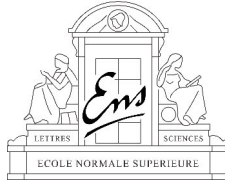
HAL Id: tel-02088084

<https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-02088084>

Submitted on 2 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité : **Neurosciences Cognitives**

Ecole Doctorale 158 Cerveau-Cognition-Comportement

pour obtenir le grade de

Docteur en Sciences de l'Université Paris 6

Rôle des oscillations corticales dans l'asymétrie fonctionnelle du traitement de la parole

Présentée par

Benjamin MORILLON

soutenue le 13 septembre 2011

Inserm U960 – Ecole Normale Supérieure, Paris

Directrice de thèse : Dr Anne-Lise Giraud

Rapporteurs : Dr Marcela Peña

Dr Olivier Bertrand

Examineurs : Dr Ghislaine Dehaene-Lambertz

Pr Christian Lorenzi

Dr Catherine Liegeois-Chauvel

Pr Laurent Cohen

Résumé

Le traitement de la parole est réparti entre les deux hémisphères avec une dominance gauche pour la compréhension verbale et une latéralisation droite relative aux traitements de l'intonation et de la reconnaissance du locuteur. La théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST) stipule qu'une différence de sensibilité des neurones des cortex auditifs gauche et droit suffirait à expliquer la latéralisation du langage. Des fenêtres d'échantillonnages contraignant le traitement de l'information selon un rythme phonémique à gauche et syllabique à droite seraient soutenus par une activité oscillatoire à un rythme gamma (~40 Hz) et thêta (~5 Hz), respectivement. Le but de cette thèse était de confirmer et d'étendre les prédictions faites par l'AST à travers deux études.

L'enregistrement intracrânien EEG dans les cortex auditif bilatéraux a permis d'établir que : (i) le signal acoustique est échantillonné selon les rythmes phonémique et syllabique dans les cortex auditif primaire gauche et secondaire droit, respectivement ; (ii) leur intégration aboutirait à la formation d'un rythme *syllabique interne* dans le cortex auditif associatif gauche ; (iii) ces patterns oscillatoires sont retrouvés dans l'activité spontanée mesurée pendant l'état de repos, avec une spécificité fréquentielle et spatiale.

L'enregistrement EEG/IRMf combiné de l'ensemble du cortex a révélé que : (i) les cortex auditif primaire, mais aussi moteur articulaire, somatosensoriel et inférieur pariétal présentent une activité oscillatoire asymétrique au repos ; (ii) les aires de Wernicke et de Broca *héritent* leurs profils asymétriques lors d'un traitement linguistique ; (iii) les aires sensorielles et motrices influencent le réseau du langage principalement aux rythmes gamma et delta/thêta, respectivement. Ainsi au cours de l'évolution les aires motrices et sensorielles se seraient renforcées mutuellement lors de la production verbale, organisant leur activité oscillatoire autour des rythmes thêta et gamma.

Mots clés : oscillation, parole, hiérarchie distribuée, cortex auditif, état de repos, stimulation naturelle, EEG/IRMf, iEEG

Discipline : Neurosciences ; **Spécialité :** Neurosciences Cognitives

Laboratoire d'accueil : Inserm U960 - École Normale Supérieure.

Laboratoire de Neurosciences Cognitives (LNC) - 29 rue d'Ulm, 75005 Paris, France.

Remerciements

Bien évidemment la palme revient à Anne-Lise car nos 6 ans ensemble se sont très bien passés, elle m'a offert une opportunité unique de m'épanouir professionnellement et m'a intégré pleinement dans son équipe qualifiée par certains comme « plus cool d'Europe de l'ouest ».

Je ne vais pas remercier mes parents (ça leur ferait trop plaisir), mes chats, ma famille, ni mes amis car leur soutien dépasse grandement ce projet de 3 4 ans. Je vais profiter de cet espace pour (me) remémorer chronologiquement quelques rencontres ... survenues pendant le boulot finalement, et qui en ont souvent débordé, comme une sorte de mémoire externe, afin que cela puisse servir à la seule personne qui sera susceptible de lire cette thèse pour le plaisir dans 10 ans.

Christian Kell « de l'École Normale Sup' », Etienne Koechlin, Andreas Kleinschmidt.

Anne Buot, Marine Buon, Marion Cousineau.

Laura Chadufau, Richard Frackowiak, Christian Lorenzi, Emmanuel Dupoux, Frank Ramus. Christopher Summerfield, Thomas Jubault, Swann Pichon. Antoine Ducorps, Line Garnero.

Luc H. Arnal, Michael Gaebler, François Griffon, Antoine Barbot. Diane Lazard, Dan Gnansia. Iris Trinkler.

Sven Collette, Alex Hyafil, Romain Cazé, Marie-Sarah Adenis et Adrien, Brian, Jean-Phil, Pierre...

Charles E. Schroeder. Sara Lippé, Frédéric Roux. Sepideh Sadaghiani, René Scheeringa, Clio Coste.

Valentin Wyart, Guillaume Dumas. Ysoline Beigneux. Anne-Do Lodeho-Devauchelle.

Sommaire

I	Introduction	11
1.	Différences inter-hémisphériques associées au langage.....	11
1.1.	De la neuropsychologie à l'imagerie fonctionnelle.....	11
i.	<i>100 ans d'études de lésions : vers un modèle connexionniste</i>	<i>11</i>
ii.	<i>Glossaire : langage vs. parole</i>	<i>13</i>
iii.	<i>La révolution de l'imagerie cérébrale</i>	<i>13</i>
1.2.	L'organisation corticale du traitement de la parole.....	14
1.3.	Asymétries structurelles	16
i.	<i>Anatomie</i>	<i>16</i>
ii.	<i>Cytoarchitectonie</i>	<i>18</i>
1.4.	Spécificité des caractéristiques acoustiques de bas niveau	20
i.	<i>Principe d'incertitude acoustique : compromis spectro-temporel.....</i>	<i>20</i>
ii.	<i>Validations expérimentales</i>	<i>23</i>
2.	La théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST)	26
2.1.	Discrétisation du signal de parole	26
i.	<i>Discrétisation de l'information continue</i>	<i>26</i>
ii.	<i>Les constantes de temps du signal de parole</i>	<i>27</i>
2.2.	Les oscillations cérébrales comme support de la sélection sensorielle.....	28
i.	<i>Importance physiologique des oscillations neuronales</i>	<i>28</i>
ii.	<i>Oscillations et rythmicité de la parole.....</i>	<i>30</i>
2.3.	L'échantillonnage asymétrique	31
3.	Avancées expérimentales et théoriques sous-tendant l'AST	34
3.1.	Indices expérimentaux.....	34
i.	<i>Sensibilité à la structure temporelle acoustique</i>	<i>34</i>
ii.	<i>Activité oscillatoire latéralisée</i>	<i>35</i>
3.2.	Neurophysiologie de l'activité intrinsèque	36
i.	<i>L'état de repos comme reflet de la perception.....</i>	<i>36</i>
ii.	<i>Origine commune de l'activité IRMf et LFP.....</i>	<i>37</i>
iii.	<i>L'AST sous l'angle des oscillations spontanées</i>	<i>37</i>
4.	Cadre de la contribution expérimentale de cette thèse.....	40
II	Organisation hiérarchique asymétrique de l'activité oscillatoire auditive	43
1.	Description de l'étude	43
1.1.	Enregistrements intracrâniens	43
1.2.	Interactions oscillatoires.....	43
1.3.	Hypothèses	45
1.4.	Résumé des résultats	46

2. Résultats de l'étude	48
3. Conclusions de l'étude	61
3.1. Interactions inter-hémisphériques	61
3.2. Rôle du rythme thêta dans le traitement hémisphérique gauche	62
3.3. Relation de dominance entre bandes de fréquences	63

III Origine neurophysiologique de l'asymétrie hémisphérique du langage..... 67

1. Description de l'étude	67
1.1. Pattern d'asymétrie oscillatoire du réseau du langage	67
1.2. Théorie auditive vs. motrice de la latéralisation	67
1.3. Utilisation de l'EEG/IRMf combinée	68
1.4. Pertinence des stimuli naturels	70
1.5. Résumé des résultats	71
2. Résultats de l'étude	73
3. Conclusions de l'étude	84
3.1. Discussion générale de l'étude	84
3.2. Perception vs. production	85
3.3. Rôle des basses fréquences	86

IV Discussion générale..... 87

1. Complémentarité des deux études	87
1.1. Mise en exergue des rythmes thêta ou gamma	87
1.2. Modèle de l'activité oscillatoire des cortex auditifs primaires	88
2. Implication pour l'AST.....	90
2.1. Corrélats anatomiques de l'asymétrie fonctionnelle	90
2.2. Résolution des fenêtres d'échantillonnage	91
<i>i. Fréquence centrale.....</i>	<i>91</i>
<i>ii. Limite neurophysiologique des fenêtres d'intégration.....</i>	<i>92</i>
2.3. Implication potentielle d'autres rythmes	95
<i>i. Le rythme delta.....</i>	<i>95</i>
<i>ii. Digression</i>	<i>95</i>
3. Pertinence d'un modèle hiérarchique distribué	97
3.1. Interactions inter-hémisphériques	97
3.2. Organisation hiérarchique du traitement auditif.....	98

Bibliographie 101

Curriculum Vitae 109

Table des illustrations

Figure I.1 1 : Modèle connexionniste de Geschwind-Wernicke.	12
Figure I.1 2 : Modèle à deux voies de l'anatomie fonctionnelle du langage.	15
Figure I.1 3 : Description anatomique du gyrus de Heschl et du planum temporale.	17
Figure I.1 4 : Organisation microanatomique du cortex cérébral.	19
Figure I.1 5 : Compromis spectral/temporel dans un spectrogramme exemplifiant le principe d'incertitude acoustique.	22
Figure I.1 6 : Manipulations orthogonales des dimensions spectrales et temporelles d'un signal acoustique.	24
Figure I.2 1 : Deux représentations du signal acoustique de parole : transformée de Hilbert et de Fourier.	28
Figure I.2 2 : Origine des oscillations neuronales.	29
Figure I.2 3 : Théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST).	32
Figure I.3 1 : Pattern oscillatoire intrinsèque des cortex auditifs.	38
Figure IV.1 1. Rôle des oscillations dans le traitement cortical auditif précoce.	89
Figure IV.2 1. Influence de la dimension rythmique sur le taux de compréhension.	93

I Introduction

1. Différences inter-hémisphériques associées au langage

1.1. De la neuropsychologie à l'imagerie fonctionnelle

i. 100 ans d'études de lésions : vers un modèle connexionniste

Paul Broca (1824-1880) a été un des pionniers de la neuropsychologie avec son observation d'un déficit de production de la parole associé à une lésion dans la troisième circonvolution frontale gauche (Broca, 1861). C'est le premier résultat sur l'asymétrie hémisphérique, et celui-ci a trait au langage, fonction cérébrale *latéralisée* par excellence. Carl Wernicke (1848-1905) a poursuivi ce nouveau domaine de recherche, en étendant les observations de Broca aux aires de la compréhension du langage, en spécifiant qu'une aire située dans le lobe temporal postérieur supérieur gauche était le site de la compréhension des phrases (Wernicke, 1874/1969). Sa théorie d'une latéralisation gauche du langage, présentant des sites distincts pour la perception et la production de la parole, fut longtemps la seule à pouvoir prédire de nouveaux phénomènes ou rendre compte de nouvelles observations, tels les problèmes de lecture ou la symptomatologie du corps calleux (Geschwind, 1970).

Un siècle plus tard, le neuropsychologue américain Norman Geschwind reprend ces résultats, ainsi que ceux de Ludwig Lichtheim (1845-1928), et propose un modèle d'analyse anatomique de l'aphasie (Geschwind, 1979). Dans celui-ci, la perception d'un mot induit un traitement dans le cortex auditif, mais sa compréhension est dépendante de l'aire adjacente de Wernicke. Pour être prononcé, une certaine représentation de ce mot est transmise de l'aire de Wernicke à l'aire de Broca par l'intermédiaire du faisceau arqué. Dans l'aire de Broca, le mot évoque un programme détaillé d'articulations qui est transmis au cortex moteur puis aux muscles (Figure I.1 1).

Ce modèle, qui fut très influent, a pour avantage d'apporter une contribution *dynamique et intégrée* des différentes régions cérébrales, avec une interaction sensori-motrice forte, aspect qui jouera sans cesse un rôle dans l'évolution des concepts en neuroscience cognitive. Cependant il est limité en de nombreux points : il ne permet pas de rendre compte des

différents types d'aphasie ; il est hermétique aux apports de la linguistique ; il est sous-spécifié anatomiquement (Poeppel and Hickok, 2004). On notera par exemple que l'hémisphère droit n'est pas représenté et que mis à part les points d'entrée/sortie, *i.e.* aires auditives et motrices primaires, seules les aires de Broca et Wernicke sont impliquées.

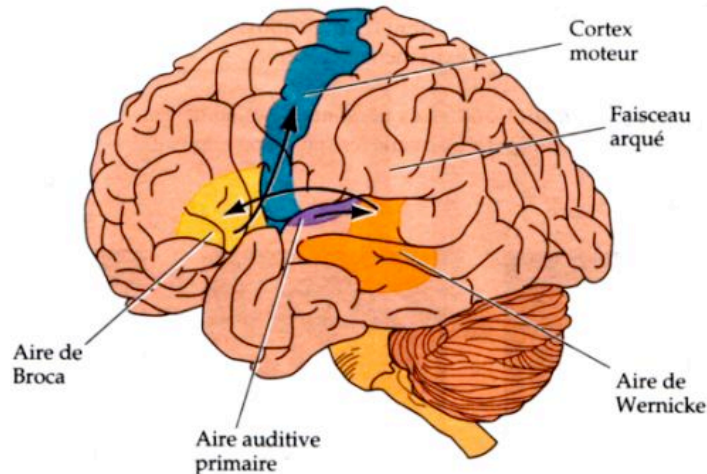


Figure I.1 1 : Modèle connexionniste de Geschwind-Wernicke.

Représentation des aires corticales et du faisceau impliqués dans le traitement du langage. D'après (Geschwind, 1979).

Une autre critique, d'ordre plus fondamental, vient de l'étude de patients ayant subi une commissurotomie (*i.e.* *split-brain*, rupture du corps calleux). Chez ces patients les deux hémisphères cérébraux peuvent être interrogés et sollicités de manière indépendante. Bien que leur hémisphère droit soit incapable de production langagière, *i.e.* soit muet (et agraphe), il possède une capacité de compréhension orale (et écrite) modérée (Sperry, 1982). Ceci semble contradictoire avec les études montrant qu'une lésion de l'aire de Wernicke provoque une incapacité de compréhension orale. Sperry suggère donc que dans un cerveau sain les deux hémisphères travaillent ensemble, bien qu'un côté soit fonctionnellement dominant, selon la tâche, par exemple le gauche lors de la compréhension de la parole. Ainsi lorsqu'une lésion touche l'hémisphère dominant ce dernier produit un signal défectueux mais continu à contraindre les traitements de son homologue droit car l'interaction synergétique bilatérale est

encore active (associée à l'intégrité du corps calleux). L'unité fonctionnelle se trouve alors affectée.

ii. Glossaire : langage vs. parole

Le *langage* comprend différentes étapes de traitement qui peuvent se résumer ainsi : décoder les sons de la parole ; identifier les mots ; récupérer la structure syntaxique de la phrase (c.-à-d. les relations entre les mots) ; calculer la représentation sémantique de la phrase (c.-à-d. le sens des mots et de la phrase) ; et enfin intégrer toutes ces informations pour interpréter la phrase dans sa globalité.

La *perception de la parole* (i.e. *speech perception*) quant à elle correspond aux étapes précoces du traitement du langage et peuvent être détaillées comme suit : traitement du signal acoustique ; extraction des indices acoustiques pertinents ; et traitement de l'information phonétique. Ces étapes correspondent à une analyse analogique du signal, *a contrario* de l'étape suivante, phonologique, qui emploie des représentations discrètes et abstraites permettant l'accès au lexique ou le jugement explicite de sons de parole.

Durant ma thèse je me suis tout d'abord intéressé aux processus dynamiques sous-tendant la perception de la parole. Dans la deuxième étude présentée j'intégrerai les résultats obtenus dans le cadre du traitement du langage.

iii. La révolution de l'imagerie cérébrale

Les techniques d'imagerie cérébrale développées dès les années 80, avec les premières études publiées en 1975 pour la TEP (tomographie par émission de positons) et en 1992 pour l'IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), ont permis de raffiner et d'étendre les concepts apportés par l'étude des lésions en y ajoutant une dimension plus dynamique, détaillée, et intégrée de l'architecture cérébrale impliquée lors du traitement de la parole. En intégrant les théories développées en (psycho-) linguistique dans la deuxième moitié du XXème siècle, la diversité des paradigmes a explosé tant par la variabilité des stimuli présentés que celle des tâches effectuées par le sujet.

En 1993 une étude en TEP met en évidence les régions cérébrales impliquées lors de l'écoute passive de phrases (Mazoyer et al., 1993). Ces résultats mettent en exergue l'implication nouvelle de l'hémisphère droit ainsi que des régions temporales supérieures bilatérales pour la

perception de la parole. D'autres études utilisant des tâches de discrimination ou d'identification de syllabes ont trouvé des activations latéralisées à gauche dans le gyrus temporal supérieur (Demonet et al., 1992) et dans le lobe frontal inférieur (Zatorre et al., 1992). De nombreux auteurs ont postulé que les activations frontales observées pouvaient être liées à la tâche demandée aux participants. Cette tâche pouvait engendrer un recrutement plus ou moins grand de la mémoire de travail (Demonet et al., 1992; Price et al., 1996) ou de la prise de décision (Binder et al., 1994). Ces études montrent aussi que certains facteurs, plutôt liés au stimulus, induisent un recrutement plus ou moins latéralisé des régions temporales. La prise en compte de ces deux paramètres (stimulus et tâche) a permis récemment de faire émerger un modèle unifié de l'anatomie fonctionnelle du traitement de la parole décrit ci-dessous (Hickok and Poeppel, 2007).

1.2. L'organisation corticale du traitement de la parole

Hickok & Poeppel proposent un modèle à deux voies du traitement de la parole (Figure I.1 2), à l'image du système de traitement visuel, dont le concept était déjà ébauché par Wernicke (Wernicke, 1874/1969). L'organisation du *traitement de la parole* étant tâche-dépendant, ils proposent de distinguer la *perception* de la parole qui se réfère à des tâches sub-lexicales, comme par exemple la discrimination de syllabes, de la *reconnaissance* de la parole (compréhension auditive) qui se réfère aux traitements réalisés pour transformer un signal acoustique en une représentation lexicale.

Les premières étapes du traitement de la parole sont bilatérales : (i) une analyse spectro-temporelle est effectuée dans les cortex auditifs bilatéraux, au niveau de la partie dorsale du gyrus temporal supérieur (STG), avec de possibles différences computationnelles inter-hémisphériques. (ii) le traitement des représentations phonétiques et phonologiques implique la partie postérieure du sillon temporal supérieur médian (STS), et est possiblement latéralisé à gauche (Turkeltaub and Coslett, 2010). L'information est ensuite traitée dans différentes régions, en fonction de la demande cognitive.

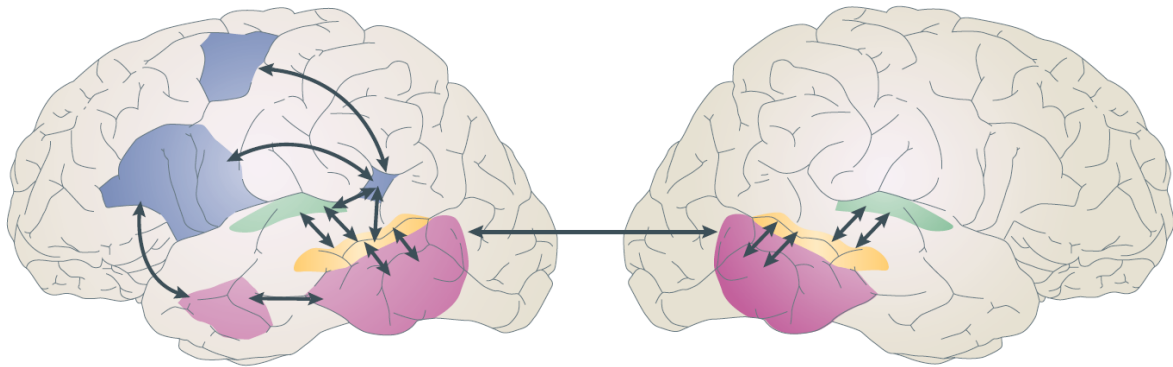


Figure I.1 2 : Modèle à deux voies de l'anatomie fonctionnelle du langage.

Analyse spectrale en vert, traitements et représentations phonologiques en jaune, voie ventrale (reconnaissance) en rose et voie dorsale (perception) en bleu. D'après (Hickok and Poeppel, 2007).

La voie ventrale de reconnaissance de la parole, des *objets* acoustiques, contient plusieurs routes pour l'accès lexical, réparties bilatéralement, avec une dominance gauche possible pour la labellisation phonémique, par contraste avec des représentations non catégorielles.

Il est à noter que les différents traitements lexicaux effectués en parallèle peuvent être caractérisés par des processus computationnels différents, avec cependant une possible complémentarité ou redondance. Une question importante, abordée dans cette thèse, est d'une part de savoir à quelle étape de traitement cortical ces processus parallèles et complémentaires débutent, et d'autre part de caractériser les processus présentant une asymétrie de traitement. A cet égard une analogie peut-être faite avec la redondance dans le signal acoustique des indices temporels et spectraux importants pour la compréhension, signe d'un encodage robuste (Rosen, 1992).

Enfin ces régions ne traitent pas spécifiquement le signal de parole au détriment d'autres informations acoustiques. L'interface lexicale entre les informations phonologiques et sémantiques (distribuées) se situe dans la portion postérieure des lobes temporaux, tandis que la partie antérieure gauche correspond au réseau combinatoire, impliqué dans les traitements syntaxiques de haut niveau et dans la structuration sémantique.

La voie dorsale, latéralisée à gauche, permet l'intégration auditivo-motrice et sous-tend la mémoire à court terme phonologique (Jacquemot and Scott, 2006). Elle est indispensable au cours du développement, afin d'*ajuster* les sons produits par l'enfant aux *modèles* entendus provenant d'autrui (Doupe and Kuhl, 1999). Elle contient une partie antérieure, frontale, incluant probablement l'aire de Broca et des régions dorsales prémotrices, qui correspond au réseau articulo-moteur. Sa partie postérieure est constituée de la région *Spt*, située dans la fissure Sylvienne postérieure, à la jonction **parieto-temporale**. Elle accueille l'interface sensori-motrice, mais semble plus proche du système moteur que sensoriel. Son activité est en effet non spécifique de sons de parole ni de matériels auditifs, mais semble liée au système efférent du tractus vocal. Ceci rejoint les observations spécifiant que le lobe pariétal est organisé autour du système moteur, plutôt qu'autour des systèmes sensoriels (Cohen and Andersen, 2002).

1.3. Asymétries structurelles

i. Anatomie

En 1878, Heschl, dans sa description du gyrus transverse antérieur évoquait déjà l'existence d'asymétries du repliement cortical entre le gyrus temporal antérieur transverse et supérieur (Heschl, 1878). Les régions corticales montrant le plus d'asymétries inter-hémisphériques relatives à leur taille sont la surface supérieure du lobe temporal, le lobe occipital et le lobe frontal, avec une dominance surfacique gauche pour les deux premières et droite pour la dernière. Cependant, avant les années 1960, il est admis que ces différences anatomiques subtiles ne peuvent rendre compte des différences fonctionnelles observées (von Bonin, 1962).

Cette thèse concerne particulièrement la partie postérieure du lobe temporal qui contient les aires primaires et associatives auditives (Figure I.1 3). Elle contient le gyrus de Heschl dont les deux tiers postéro-médians de sa circonvolution antérieure (parfois double) correspondent au cortex auditif primaire (A1, BA41) (Morosan et al., 2001). Postérieur au gyrus de Heschl se situe le *planum temporale*, qui comprend l'aire dite « de Wernicke » à gauche, et regroupe l'aire de *Brodmann* BA42 correspondant au cortex auditif secondaire (A2) ainsi que la partie postérieure de BA22.

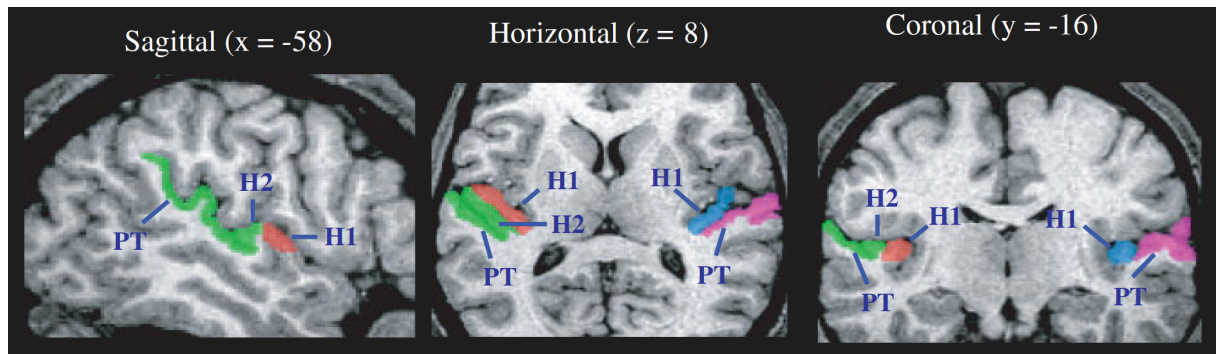


Figure I.1 3 : Description anatomique du gyrus de Heschl et du planum temporale.

H1 = gyrus de Heschl ; H2 = deuxième gyrus de Heschl (optionnel) ; PT = planum temporale. D'après (Dorsaint-Pierre et al., 2006).

Les travaux de Geschwind et Levitsky sur le *planum temporale* de 100 cerveaux adultes offrent la première mesure quantitative d'une asymétrie anatomique, latéralisée à gauche chez 65% des cerveaux étudiés (Geschwind and Levitsky, 1968). Ces résultats sont confirmés sur le cerveau de fœtus et nouveaux-nés (Wada, 1969). L'asymétrie semble être maximale, avec un ratio de 1 sur 7, au sein de la région *de transition* temporo-pariétale *Tpt* (Galaburda et al., 1978b) dont une sous-partie est la région-clef *Spt* de la voie dorsale de Hickok et Poeppel (Hickok and Poeppel, 2007). Ces résultats semblent rendre compte du fait que la fissure Sylvienne est plus longue et moins angulaire à gauche (LeMay and Culebras, 1972). Les études de cette époque tendent à relancer le débat sur le lien entre structure et fonction. Pour revue voir (Galaburda et al., 1978a).

Plus récemment, grâce à l'IRM anatomique, Penhune a montré que le cortex auditif primaire (A1) gauche contiendrait plus de matière blanche qu'à droite (Penhune et al., 1996). Cette différence pourrait être due au plus grand nombre de fibres provenant du *planum temporale* adjacent. Ces asymétries ont été étendus dernièrement à la matière grise au sein du gyrus de Heschl et du *planum temporale* (Dorsaint-Pierre et al., 2006), avec un ratio entre matière blanche et grise présentant une asymétrie inter-hémisphérique similaire pour les deux régions (Anderson et al., 1999). Les auteurs ont de plus comparé les mesures d'asymétrie anatomique à un index de latéralisation du langage. Une absence de corrélation entre la taille ou la forme (plus ou moins angulaire) du *planum temporale* et l'indice de latéralisation du langage est observée, ce qui va à l'encontre d'une simple relation structure/fonction mettant en jeu l'aire

auditive associative. Bien que la quantité de matière grise au sein du gyrus de Heschl et de l'aire de Broca (BA44) soit corrélée à l'index de latéralisation, cette relation ne semble pas systématique pour le gyrus de Heschl. Ainsi la latéralisation des aires auditives (primaires et associatives) pourrait être associée au traitement de certains indices acoustiques non spécifiques du signal de parole, caractérisables par leur structure spectro-temporelle. L'aire de Broca comme d'autres aires (pre-) motrices semble pouvoir croître si elle est beaucoup sollicitée, et donc mieux refléter la fonction langagière latéralisée. Ces différentes études nous indiquent l'importance d'un raffinement à la fois anatomique et fonctionnel en vue de mieux définir un lien structure/fonction, commençant par la description cytoarchitectonique des régions d'intérêt et l'utilisation de caractéristiques acoustiques plus fondamentales que ne l'est la spécification langagière.

ii. *Cytoarchitectonie*

La cytoarchitectonie désigne l'arrangement et la morphologie cellulaire, et permet une classification des différentes aires cérébrales. Les premières cartes nous viennent de Brodmann (Brodmann, 1909) et von Economo et Koskinas (Economo and Koskinas, 1925) qui, en proposant que la composition cellulaire contraint l'architecture computationnelle, nous offraient un lien au moins partiel entre spécialisation structurelle et fonctionnelle.

L'organisation modulaire du cortex peut s'étudier à plusieurs échelles (Figure I.1 4) : (i) au niveau d'un *neurone* ; (ii) de l'organisation verticale des neurones pyramidaux en *colonne cellulaire*, ou *micro-colonne*, qui pourrait correspondre à la plus petite unité computationnelle (si l'on excepte le neurone) au sein du cortex ; (iii) d'une *macro-colonne*, qui peut regrouper une dizaine de colonnes cellulaires et correspond à une région de regroupement d'arrivée axonale, souvent assimilées à une colonne fonctionnelle (*e.g.* rétinitopie en vision, largeur de bande fréquentielle en audition) ; (iv) et de la *connectivité* entre une macro-colonne et le reste du réseau. Pour revue voir (Hutsler and Galuske, 2003) et la *Box 1.* de (Zatorre et al., 2002).

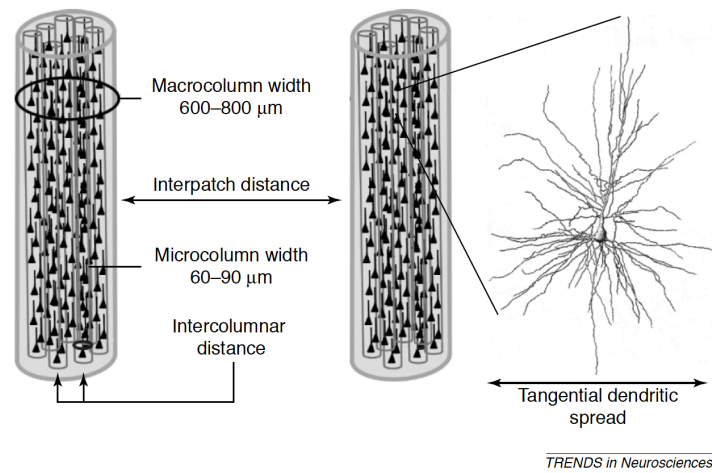


Figure I.1 4 : Organisation microanatomique du cortex cérébral.

Les cellules pyramidales, plus ou moins grosses, sont regroupées en colonnes cellulaires, ou micro-colonnes, dont l'épaisseur reflète la taille des neurones la constituant. Les micro-colonnes adjacentes forment des patches, ou macro-colonnes, qui correspondent à une unité d'arrivée axonale, fonctionnelle. La distance inter-patches varie en fonction des besoins computationnels de la région. D'après (Hutsler and Galuske, 2003).

La structure des cellules pyramidales de la couche III a été étudiée dans plusieurs régions car ces cellules sont supposées être à l'origine des connexions cortico-corticales longue distance : dans les aires auditives primaires, secondaires et associatives (BA22), ainsi que dans l'aire de Broca (ici BA45). Ces études ne mettent pas en évidence de différences hémisphériques au niveau du nombre de cellules, mais plutôt une dominance gauche concernant la taille des grosses cellules magnopyramidales (Hayes and Lewis, 1996; Hutsler, 2003; Hutsler and Gazzaniga, 1996). Ces larges cellules formeraient donc des colonnes cellulaires plus grosses, connectant les régions adjacentes avec des axones plus épais et plus ramifiés. Ces résultats ne semblent pas s'étendre aux régions limitrophes qui sont hors de la voie auditive.

Il a été montré au sein du cortex auditif primaire et du *planum temporale* que la largeur d'une colonne cellulaire et l'espacement entre deux de ces colonnes étaient supérieurs à gauche (Seldon, 1981).

Ces dernières sont regroupées en macro-colonnes, et dans le *planum temporale* elles sont de tailles similaires entre les deux hémisphères (donc contenant moins de micro-colonnes à gauche) ; cependant deux macro-colonnes interconnectées via des projections des cellules pyramidales sont plus espacées dans l'hémisphère gauche que droit (Galuske et al., 2000).

Enfin la myélinisation est aussi plus développée à gauche qu'à droite (Anderson et al., 1999). Il est à noter qu'un espacement accru entre colonnes associé à des connexions dendritiques plus longues pourrait résulter uniquement d'une *dilatation* de la structure, sans modification architecturale et computationnelle notable. Cependant le cortex associatif gauche possède plus de réseaux indépendants que son homologue droit, réseaux composés de macro-colonnes interconnectées, ce qui va à l'encontre de cette hypothèse. De même les (micro-) colonnes cellulaires adjacentes sont moins interconnectées dans l'aire de Wernicke, induisant un traitement moins redondant et plus élaboré.

Ainsi la connectivité au sein des micro- et macro-colonnes (diminuée à gauche) suggère que les régions auditives associatives gauche ont une architecture plus raffinée, avec plus d'unités fonctionnelles indépendantes, permettant une analyse plus fine de l'information. Ceci peut être mis en regard de l'hypothèse d'un traitement temporel plus fin dans l'hémisphère gauche dans les modalités sensorielles auditive, mais aussi visuelle et tactile. Une étude utilisant la théorie des graphes spécifie d'ailleurs que globalement l'hémisphère droit présente une plus forte densité de connexions, ce qui pourrait lui valoir une capacité d'intégration accrue (Iturria-Medina et al., 2010). En conclusion ces études indiquent que des analyses computationnelles différentes semblent être en jeu dans les aires auditives (primaires et associatives) gauche et droite, différences qui peuvent se propager en l'absence d'autres asymétries structurelles dans les étapes ultérieures, tout le long de la voie de traitement.

1.4. Spécificité des caractéristiques acoustiques de bas niveau

i. Principe d'incertitude acoustique : compromis spectro-temporel

L'attention apportée aux indices acoustiques *primaires*, de *bas niveau*, pour expliquer l'asymétrie hémisphérique prend son origine dans les études sur la perception de la musique. Parole et musique correspondent toutes deux à des constructions hiérarchiques et complexes à partir d'un nombre limité d'éléments (les tons et phonèmes). Cependant, tandis que la discrimination d'indices acoustiques de parole implique principalement l'hémisphère gauche, la discrimination de la hauteur d'un son (*i.e. pitch*) s'accompagne d'une activité de l'hémisphère droit (Zatorre et al., 1992). La musique tonale comporte 12 notes par octave et

les variations temporelles présentes dans la musique sont d'un ordre de grandeur plus long que la durée d'une consonne (Fraisse, 1974). Par exemple les variations mélodiques inférieures à 160 ms sont difficiles à identifier et des variations plus rapides participent de la perception du timbre (Zatorre et al., 2002). Par contre, une bonne résolution fréquentielle est indispensable à l'encodage du pattern mélodique, afin de bien dissocier les différents sauts de hauteur.

Cette dimension spectrale joue un rôle plus ambigu dans la perception de la parole. Une décomposition du signal acoustique suivant la transformée de *Hilbert* permet de faire émerger deux types de structures temporelles : une structure lente appelée *enveloppe*, et une structure rapide correspondant à la porteuse et appelée *structure fine*. Cette dernière est la plus dépendante de la résolution spectrale du signal acoustique. Une dégradation de la structure spectrale de la parole n'est pas critique pour sa compréhension dans le silence (Shannon et al., 1995). Cependant dans un environnement bruyant les périodes critiques de la compréhension se situent aux moments où le bruit est moins présent, *i.e.* dans les vallées du bruit. Au sein de ces fenêtres temporelles transitoires l'information présente dans la structure fine semble indispensable pour bien extraire les indices acoustiques pertinents pour la compréhension, et l'utilisation de cette information serait altérée chez les personnes malentendantes (Lorenzi et al., 2006).

L'enveloppe et la structure fine sont deux structures dépendantes l'une de l'autre (Ghitza, 2001), mais bien qu'il soit délicat d'établir leur influence relative ils contiendraient des informations phonétiques complémentaires (Sheft et al., 2008), avec cependant un rôle plus clairement défini et prépondérant de l'enveloppe pour la compréhension, *i.e.* des variations temporelles *relativement* lentes ($< 50-100$ Hz). La perception des catégories phonétiques dépend principalement de la structure temporelle d'événements inférieurs à 100 ms tels que les transitions de formant ou le délai d'établissement du voisement (DEV). Ainsi, dans des conditions d'écoute dichotiques (*i.e.* avec des signaux différents présentés aux deux oreilles), l'avantage de l'hémisphère gauche pour la compréhension verbale semble dépendre de sa capacité à mieux traiter les événements acoustiques à transition *relativement* rapide, *i.e.* avec un avantage fort pour des transitions de formant d'une durée de 40 ms, et faible à 80 ms (Schwartz and Tallal, 1980). La compréhension de la parole dépend donc principalement de son *enveloppe* (l'information entre 3 et 8 Hz semblant dominante), tandis que la perception de

la hauteur d'un son (et sa localisation) dépend principalement de sa *structure fine* (Saberri and Perrott, 1999; Smith et al., 2002).

Zatorre et collègues proposent un *modèle du compromis spectro-temporel* (Zatorre et al., 2002), pour expliquer l'asymétrie dans la préférence hémisphérique entre langage et musique, basée sur une résolution temporelle et fréquentielle différente à droite et à gauche. Dans un modèle linéaire les aspects fréquentiels et temporels sont intimement liés selon le *Principe d'Incertitude Acoustique* défini par $df \cdot dt \geq 0.5 \text{ Hz}$ (Joos, 1948). Lors de transformations de Fourier, ou dans les analyses temps-fréquence, le dilemme est toujours présent entre l'optimisation de la résolution fréquentielle et temporelle (Figure I.1 5). Ainsi, pour répondre à des contraintes computationnelles différentes découlant de signaux environnementaux portant de l'information dans le domaine spectral et temporel, le cerveau aurait développé deux réseaux parallèles et complémentaires, un dans chaque hémisphère, optimisés dans le traitement temporel rapide ou spectral fin, respectivement. L'asymétrie fonctionnelle observée correspondrait donc à une spécialisation computationnelle de *bas niveau*, non spécifique de tel ou tel type de signal acoustique. Une limitation de cette théorie est que le principe d'incertitude acoustique ne s'applique qu'aux systèmes linéaires, alors que le système nerveux (auditif) est hautement non-linéaire et distribué. Cependant les conditions environnementales naturelles non optimales, avec un ratio signal/bruit faible, imposent des contraintes liées à l'optimisation de ce type de traitement.

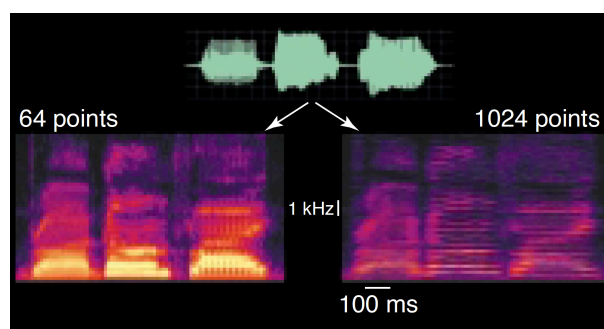


Figure I.1 5 : Compromis spectral/temporel dans un spectrogramme exemplifiant le principe d'incertitude acoustique.

Extrait d'un signal de chant analysé suivant la transformée de Fourier avec des fenêtres temporelles petites (gauche) ou larges (droite). Les pulses de la glotte (raies verticales) sont mieux visibles à gauche, signe d'une bonne résolution temporelle. Les harmoniques

individuelles (raies horizontales) sont mieux visibles à droite, signe d'une bonne résolution fréquentielle. D'après (Zatorre et al., 2002).

ii. Validations expérimentales

Peu d'études d'électrophysiologie se sont penchées sur la capacité du cerveau à contourner le principe d'incertitude acoustique, et toutes semblent confirmer son existence au sein des cortex auditifs. Eggermont a noté que la taille de la bande passante (fréquentielle) des neurones du cortex auditif de chats corrélait avec leur sensibilité temporelle (Eggermont, 1998). Catherine Liégeois-Chauvel et collègues ont montré chez l'humain que le cortex auditif gauche percevait mieux les événements acoustiques brefs qu'à droite, mais avaient une résolution fréquentielle moindre (Liegeois-Chauvel et al., 1999; Liegeois-Chauvel et al., 2001). Une double dissociation similaire a été mise en évidence via l'étude de patients cérébro-lésés (Robin et al., 1990).

Une étude des potentiels évoqués en EEG a mis à contribution les caractéristiques des langues tonales (ici le Chinois Mandarin) qui permettent de modifier le sens de syllabes en faisant varier la tonalité, *i.e.* la dimension spectrale (fréquence fondamentale), ou la première consonne, *i.e.* la dimension temporelle (durée du voisement). Les variations syllabiques associées à un changement spectral ou temporel produisaient respectivement une réponse latéralisée à droite ou à gauche, soulignant un rôle acoustique non-linguistique comme première étape de traitement de signaux de parole (Luo et al., 2006). En mesurant les émissions otoacoustiques produites en réponse à des clics rapides ou des tons soutenus il a été montré qu'une asymétrie inter-hémisphérique était déjà présente au niveau de la cochlée, et que bien que ce mécanisme soit indépendant des différences observées au niveau cortical il les renforcerait notamment au cours du développement (Sininger and Cone-Wesson, 2004).

Parmi les études neuroanatomiques fonctionnelles utilisant des stimuli non linguistiques variant indépendamment dans leur dimension temporelle ou spectrale et de manière paramétrique (Figure I.1 6), deux études similaires, en TEP (Zatorre and Belin, 2001) et en IRMf (Jamison et al., 2006), ont révélé que l'activité dans A1 suivait l'augmentation de la variation temporelle du signal acoustique, tandis qu'à un niveau plus associatif, dans le STG antérieur (et le STS postérieur), l'activité suivait l'augmentation de la variation spectrale. De ces activités bilatérales, ils ont de plus extrait un index d'asymétrie, latéralisé à gauche pour

les variations temporelles et à droite pour les variations spectrales. Ces résultats vont dans le sens d'une hiérarchie corticale de traitement du signal auditif, débutant avec un traitement temporel fin dans A1, tandis que l'activité des régions associatives dépendrait de la complexité spectrale du signal et de sa structure temporelle (Griffiths et al., 1998). Utilisant des stimuli de parole dégradés dans leur dimension temporelle ou spectrale, l'équipe de Sonja Kotz, dans la lignée de ces résultats, a montré que le STS antérieur gauche suivait mieux les détails temporels tandis que son homologue droit suivait mieux les détails spectraux (Obleser et al., 2008).

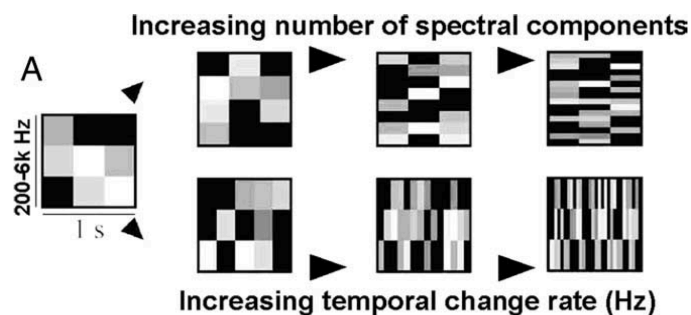


Figure I.1 6 : Manipulations orthogonales des dimensions spectrales et temporelles d'un signal acoustique.

Un stimulus acoustique peut être représenté en fonction des variations au sein de sa dimension temporelle (en abscisse) et spectrale (en ordonné), l'aspect grisé reflétant l'intensité de chacun des composants. Chaque dimension peut ainsi être manipulée indépendamment. Adapté de (Schonwiesner et al., 2005).

Comme vu précédemment, la présence de cellules pyramidales plus grandes (Hutsler, 2003), l'espacement plus grand dans l'interconnexion des macro-colonnes (Galuske et al., 2000), la myélinisation axonale accrue (Anderson et al., 1999), et la quantité supérieure de matière blanche (Penhune 1996) dans le cortex auditif primaire gauche sont autant de supports anatomiques compatibles avec la mise en évidence de sa meilleure résolution temporelle. L'équipe de Nina Kraus a directement testé l'hypothèse que des indices anatomiques soutiennent la spécificité fonctionnelle des cortex auditifs en mettant en évidence un lien entre l'asymétrie volumétrique du gyrus de Heschl et la dominance spectrale ou temporelle des cortex auditifs droit et gauche, respectivement (Warrier et al., 2009).

En conclusion il convient d'insister sur le fait que les différences sus-citées ont trait à des *tendances*, une spécialisation *relative* des cortex auditifs, tous deux ayant une résolution temporelle/fréquentielle correspondant à un même ordre de grandeur (possiblement entre 40 et 200 ms, *i.e.* entre 5 et 25 Hz). Cependant une différence subtile dans les premières étapes de traitement peut induire des différences qualitatives marquées associées à des rôles fonctionnels distincts au niveau des processus de plus haut niveau.

2. La théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST)

En 2003 David Poeppel propose un nouveau cadre théorique pour rendre compte des nombreux résultats apparemment contradictoires, liés à la latéralisation du langage, débat relancé par l'explosion des études en neuroimagerie. Il convient lui-même (Poeppel, 2003; Poeppel et al., 2008) que sur la forme sa théorie est sensiblement proche de celle développée par Zatorre et collègues l'année précédente (Zatorre et al., 2002) (section I.1.4.i). Cependant il se place sous un angle différent, et implique d'autres dimensions (*e.g.* temporel vs. spectral) et concepts (*e.g.* l'échantillonnage) comme fondements *princeps* de la *théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST)* (Poeppel, 2003).

2.1. Discrétisation du signal de parole

i. Discrétisation de l'information continue

Le premier principe auquel l'AST se réfère est la capacité du cortex à *discrétiser* l'information, permettant l'alternance entre périodes d'intégration et de transmission de l'information sensorielle. Alors que l'idée d'une intégration temporelle de l'information est admise, l'hypothèse d'une discrétisation de l'information est controversée (Fries, 2009; VanRullen and Koch, 2003). Le premier concept réfère au fait que la dimension temporelle continue doit être abolie afin de synthétiser l'information, et la contribution sensorielle continue doit être séparée en différents morceaux d'information successifs, dont la durée correspond à une *fenêtre d'échantillonnage*. Le deuxième concept induit que cette fenêtre est définie d'après la durée assumée pour extraire un *bit d'information*, une unité de codage, un symbole dans le code neuronal (Theunissen and Miller, 1995). Une étude allant dans ce sens a montré que si l'on inversait la structure temporelle du signal au sein de segments de 50 ms l'intelligibilité restait parfaite, suggérant que des segments de cette taille codent pour un *bit* d'information (Saberri and Perrott, 1999). De plus, une étude a cherché à mettre en lien le pattern temporel de décharge des neurones du cortex auditif primaire de furets avec les courbes de performances psychométriques mesurées chez l'homme (Walker et al., 2008). Une correspondance maximale a été obtenue si l'activité neuronale était analysée avec une résolution temporelle de 20 ms. Des observations chez l'homme indiquent que deux stimuli auditifs brefs sont perçus comme distincts si ils sont séparés par au moins 15-20 ms et que

cette perception subjective coïncide avec la présence d'une activité neuronale à 40 Hz (Joliot et al., 1994). Ainsi, le pattern temporel des neurones auditifs utilisé pour encoder les stimuli ne permettrait pas de représenter une constante de temps plus fine.

ii. *Les constantes de temps du signal de parole*

Il en découle que la durée de la fenêtre d'échantillonnage neuronale est dictée par la manière dont l'information est répartie temporellement dans le stimulus traité. Pour le signal de parole, nous savons qu'il existe plusieurs constantes de temps pertinentes pour la compréhension (Figure I.2 1). Le signal acoustique peut être séparé via la transformée de Hilbert en trois composantes correspondant à des variations plus ou moins rapides du signal de parole : *l'enveloppe* (2-50 Hz), la périodicité (50-500 Hz), et la structure fine (0.6-10 kHz). Chacune est associée à plusieurs traits linguistiques catégorisés en information *segmentale* et *prosodique* (Rosen, 1992). Ces indices spectraux et temporels pertinents pour la compréhension verbale sont redondants dans le signal de parole. Enfin, alors que la cochlée effectue l'équivalent d'une transformée de Fourier, l'activité oscillatoire corticale pourrait être assimilée à l'enveloppe obtenue par la transformée de Hilbert.

L'enveloppe temporelle qui correspond à des fluctuations d'amplitude du signal allant d'environ 2 à 50 Hz est à la fois nécessaire (Drullman et al., 1994b) et suffisante (Shannon et al., 1995) pour la compréhension de la parole chez le sujet sain. Il faut noter qu'en son sein, l'information pertinente pour la compréhension semble portée par toutes les fréquences, selon un *continuum* avec des pondérations variables, avec cependant un rôle primordial des fréquences entre 1 et 7 Hz (Elliott and Theunissen, 2009), mais aussi un apport notable des fréquences > 12 Hz (Christiansen and Greenberg, 2005). En accord avec ceci, Drullman suggère que l'enveloppe peut être séparée en deux bandes également importantes, avec une frontière entre 8 et 10 Hz (Drullman et al., 1994a).

Deux unités linguistiques sont représentées dans l'enveloppe : les transitions phonémiques et syllabiques qui sont particulièrement importantes pour la compréhension. D'une part les *transitions de formant* des consonnes occlusives permettent de distinguer les différents lieux d'articulations et ont un rôle clef dans la discrimination des phonèmes (Liberman et al., 1967). Celles-ci ont une durée d'environ 20-40 ms. D'autre part la *syllabe* est considérée comme une unité fondamentale de la compréhension de la parole (Greenberg et al., 2003).

Son rôle est primordial dans l'acquisition du langage (Mehler and Hayes, 1981). Le délai moyen entre deux syllabes est d'environ 185-250 ms (selon les études) avec une distribution globale entre 100 et 300 ms (Greenberg, 1998; Steeneken and Houtgast, 1980).

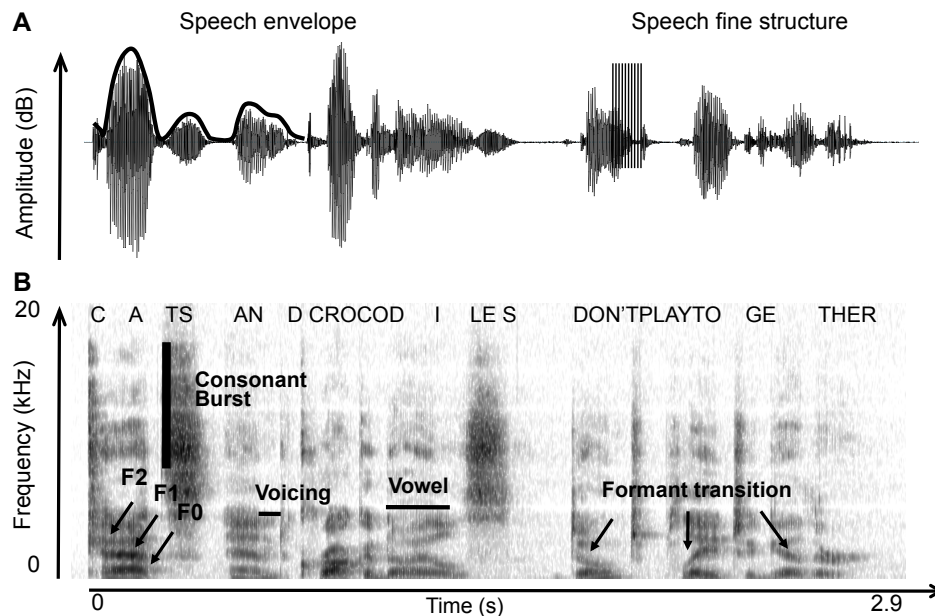


Figure I.2 1 : Deux représentations du signal acoustique de parole : transformée de Hilbert et de Fourier.

Représentation temporelle (A) et spectrogramme (B) d'une phrase. Quelques indices acoustiques clés pour la compréhension sont indiqués en noir, mis en évidence après transformation de Hilbert (A) ou de Fourier (B). D'après (Giraud and Poeppel, 2011b).

2.2. Les oscillations cérébrales comme support de la sélection sensorielle

i. Importance physiologique des oscillations neuronales

Il y a bientôt 80 ans, Bishop a proposé que les oscillations neuro-électriques correspondaient à des variations cycliques de l'excitabilité neuronale (Bishop, 1933). On les observe dans les champs de potentiels locaux (LFP) ainsi qu'au niveau macroscopique du scalp grâce à l'électroencéphalogramme (EEG) ou le magnétoencéphalogramme (MEG). L'analyse des LFP à travers les couches corticales (Figure I.2 2-i) met en évidence une alternance rythmique du flux électrique entrant et sortant via la membrane cellulaire (Lakatos et al., 2005). Ceci est visible grâce à l'analyse de la densité de courant (CSD ; current source density) qui permet de

connaître la direction et l'intensité du courant à une échelle locale. Pour une électrode insérée le long d'une colonne corticale, le CSD permet de définir un profil laminaire du courant transmembranaire entrant et sortant qui produit une alternance entre déplétion (*i.e.* sink) et source de courant extracellulaire, et génère le LFP. Les LFP correspondent donc à la variation transmembranaire du courant électrique survenant de manière synchronisée dans une population neuronale (Mitzdorf, 1985). On notera que l'aspect rythmique et synchronisé de ce phénomène implique que l'on peut trouver deux positions spatialement distinctes en antiphase à un instant t (Figure I.2 2-i).

Les déplétions de courant seraient un indicateur d'une activité synaptique excitatrice. L'enregistrement simultané des potentiels d'action du même groupe de neurones (MUA) indique bien que les variations de courant membranaires reflètent une alternance entre état dépolarisé et hyperpolarisé, et que la déplétion extracellulaire accompagne une augmentation du taux de décharge neuronal (Figure I.2 2-ii). Ainsi la phase de l'oscillation traduit l'état d'excitabilité de la population neuronale étudiée.

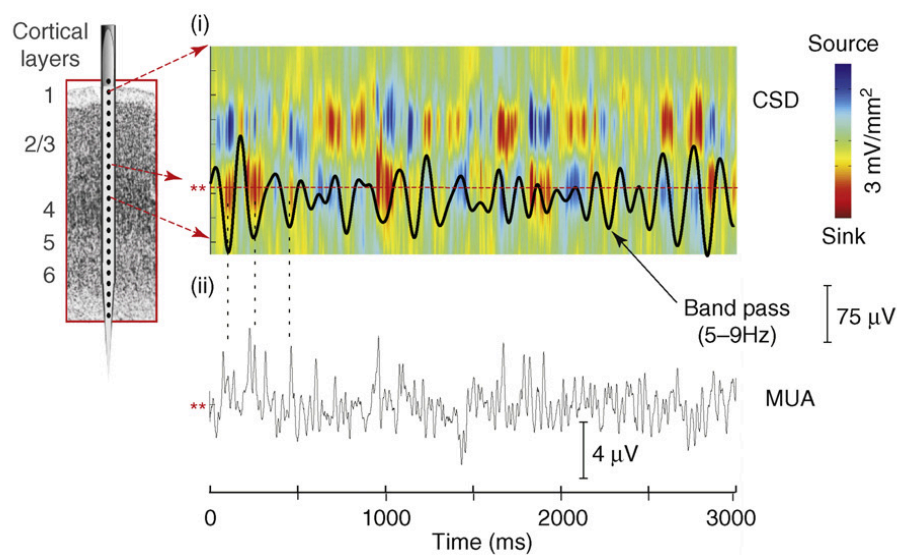


Figure I.2 2 : Origine des oscillations neuronales.

(i) L'alternance de courant transmembranaire entrant et sortant, qui produisent une déplétion ou une source de courant extracellulaire respectivement, sont à l'origine de l'activité LFP oscillant à 7 Hz ici. (ii) Les déplétions, associées au creux de l'oscillation, sont concomitantes d'un taux de décharge accru des neurones. D'après (Schroeder and Lakatos, 2009a).

ii. *Oscillations et rythmicité de la parole*

Le deuxième concept défendu par Poeppel est qu'une perspective *oscillatoire* est un cadre parcimonieux pour comprendre l'architecture du traitement de la parole. Comme l'activité continue dans le cerveau est dominée par les oscillations (Buzsaki and Draguhn, 2004), celles-ci pourraient être un élément crucial du traitement cortical. Il rejoint ainsi l'hypothèse de *sélection oscillatoire* notamment défendue par Schroeder, qui propose que les fréquences basses des oscillations jouent un rôle instrumental dans la sélection sensorielle (Schroeder and Lakatos, 2009a). La réponse à un signal sensoriel est, comme vu précédemment, dépendante de l'état d'excitabilité instantané de la population neuronale, la phase de l'oscillation sous-tendant une réponse amplifiée ou supprimée (Arieli et al., 1996; Lakatos et al., 2007). La réinitialisation de la phase (*i.e.* phase reset) par le stimulus est un mécanisme fondamental, probablement participant de l'élaboration du potentiel évoqué (Makeig et al., 2002), et est visible dans les études à réponse auditive soutenue (ASSR) (Galambos et al., 1981). L'apparition d'un son induirait un recalage de phase des rythmes corticaux auditifs (Ahissar et al., 2001), et la fréquence oscillatoire s'adapterait à la fréquence de stimulation (Lakatos et al., 2005). Ainsi, les populations neuronales réinitialiseraient leur phase lors de l'arrivée d'un signal pertinent, ce qui les placeraient dans un état de *haute excitabilité* permettant d'amplifier la réponse au stimulus.

Le signal de parole présente des modulations temporelles à plusieurs échelles (*e.g.* phonémique, syllabique et prosodique), et bien que ces dernières soient aperiodiques, leur structure est suffisamment rythmique pour induire des régularités dans le domaine temporel. Ainsi, l'activité neuronale peut se recaler sur le stimulus afin que les phases correspondant à un état de haute excitabilité coïncident avec les événements pertinents du flux sensoriel continu (Schroeder et al., 2008). L'information serait intégrée pendant cette période d'excitabilité, correspondant à un demi cycle de la fréquence oscillatoire. Un modèle computationnel soutient cette idée en montrant que les oscillations permettent de discrétiser l'information et générer une représentation acoustique à travers plusieurs cycles, et ce à condition que la phase de ces dernières soit recalée par l'arrivée du stimulus (Shamir et al., 2009).

Bien que l'intégralité de l'enveloppe du signal acoustique puisse être représentée au niveau des cortex auditifs, les constantes de temps correspondant à l'information phonémique et syllabique en particulier devraient se retrouver représentées dans le signal cérébral. Ceci

correspond à des fenêtres d'échantillonnages ayant un rythme de 4 Hz et de 25-50 Hz, pour la syllabe et le phonème, respectivement. Ces bandes correspondent respectivement aux oscillations thêta (4-8 Hz) et gamma (> 30 Hz) et sont deux des trois bandes de fréquence les plus proéminentes dans le cortex auditif (Lakatos et al., 2005). De plus, un modèle computationnel a suggéré que la structure acoustique de la parole était adaptée aux capacités d'encodage du système auditif des mammifères (Smith and Lewicki, 2006). Ainsi une correspondance temporelle entre les représentations perceptuelles et les frontières neurophysiologiques est proposée.

2.3. L'échantillonnage asymétrique

Le troisième point soulevé par Poeppel dans sa théorie est que les cortex auditifs droit et gauche échantillonneraient le signal acoustique selon des constantes de temps différentes. En opposition avec la conception d'un processus *hiérarchique* supportant des représentations plus longues construites sur la base d'unités plus petites (modèle sériel) (Stevens, 2002), il propose que l'information soit analysée simultanément suivant différentes constantes de temps (modèle parallèle). L'avantage d'une telle organisation fonctionnelle est qu'elle permet d'une part de rejoindre les modèles d'analyse par synthèse, de codage prédictif, ou Bayesiens du traitement de l'information. Une analyse rapide et grossière permet de construire une prédiction, qui va contraindre (réduire le monde des possibles) par une influence top-down l'autre analyse, fine et plus lente (Poeppel et al., 2008). D'autre part elle suggère que les échelles temporelles détaillées ci-après sont appropriées pour l'accès aux représentations lexicales abstraites de plus haut niveau, ces représentations pouvant être atteintes par chaque type d'information (segmentale ou prosodique) séparément, ou par leur combinaison lors d'un accès optimal.

Bien qu'il n'exclue pas un nombre plus grand de processus concomitants, il en détaille deux (Figure I.2 3). Le cortex auditif *non-primaire* gauche oscillerait préférentiellement à une fréquence de ~40 Hz optimisé pour traiter les transitions acoustiques rapides, à l'échelle du phonème, correspondant aux indices linguistiques *segmentaux*, importants pour accéder aux représentations lexicales. Elles regroupent par exemple les transitions de formant (*e.g. /ba/ vs. /da/*) et le voisement (*e.g. /ba/ vs. /pa/*). Le cortex auditif droit suivrait une constante de temps

plus lente, de l'ordre de 4-10 Hz et correspondant à l'échelle syllabique, optimisé pour le traitement des aspects *supra-segmentaux*, correspondant à certains des indices *prosodiques*. Cette dimension inclut entre autres les frontières syllabiques et l'information (lexicale) tonale. Les autres indices linguistiques *prosodiques* correspondent aux indices d'intonation, de stress et de rythme, importants lors du traitement des unités lexicales et des phrases, et opèrent à une échelle encore plus lente, de l'ordre de 1-3 Hz (correspondant au rythme cortical delta). Ils correspondent à la dimension temporelle prosodique proprement dite.

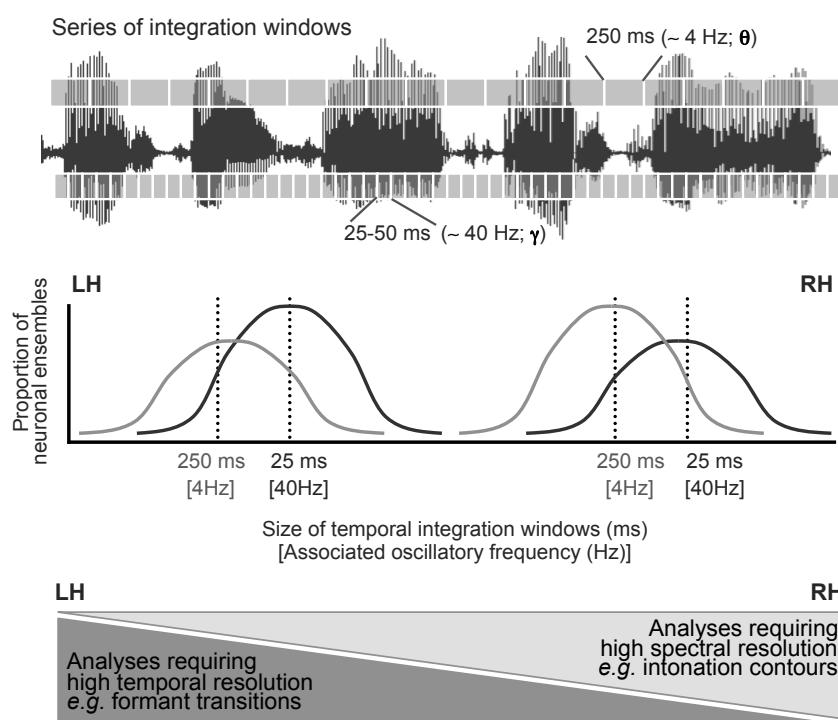


Figure I.2.3 : Théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST).

Le signal continu de parole est principalement analysé selon deux constantes de temps correspondant à des fenêtres d'intégration de 25-50 et ~250 ms. Bien que ces deux types d'échantillonnage se produisent bilatéralement, plus d'ensemble neuronal sont optimisés pour osciller à ~40 Hz à gauche et à ~4 Hz à droite, ce qui induit une asymétrie inter-hémisphérique dans le traitement du signal acoustique. Les indices acoustiques ayant une bonne résolution temporelle sont principalement traités à gauche tandis que ceux ayant une bonne résolution spectrale sont traités à droite. Adapté de (Giraud and Poeppel, 2011b).

Dans une mise à jour de sa théorie Poeppel émet l'hypothèse que la latéralisation serait principalement due à une spécialisation droite de la dimension supra-segmentale, tandis que l'échelle segmentale serait plutôt représentée bilatéralement (Hickok and Poeppel, 2007). Les données impliquant le cortex auditif gauche dans le traitement de transitions rapides pourraient résulter du fait que ce dernier a un rôle plus catégorique dans le traitement et la représentation de l'information acoustique (Liebenthal et al., 2005).

Pour conclure nous soulignons le fait que tandis que le *modèle du compromis spectro-temporel* (Zatorre et al., 2002) insiste sur la bonne résolution spectrale du cortex auditif droit, qui permet par exemple de discriminer l'information tonale, l'AST propose de toujours se placer sur la dimension *temporelle*. D'un point de vue intégratif cela se traduit par le fait que les deux hémisphères peuvent accéder à des informations contenues sur différentes constantes de temps du signal acoustique, qui ne sont pas nécessairement définies par leur contenu spectral riche.

3. Avancées expérimentales et théoriques sous-tendant l'AST

3.1. Indices expérimentaux

i. Sensibilité à la structure temporelle acoustique

Afin de tester les prédictions faites par l'AST, de nouveaux paradigmes expérimentaux ont vu le jour. Ils tendent à contrôler la dimension spectrale du signal acoustique afin de ne faire varier que la dimension temporelle. De plus, au lieu de s'intéresser à une variation paramétrique de l'activité corticale en réponse à une augmentation de la variation temporelle acoustique (section I.1.4.ii), ces études ont mis en exergue le pattern complémentaire, à savoir une augmentation couplée de l'activité cérébrale et de la longueur du stimulus.

Pour contrôler la dimension spectrale du stimulus et sa durée totale (qui corrèle avec la quantité d'activation cérébrale) deux études ont utilisé des stimuli composés de plusieurs segments ayant une unité spectrale mais une durée variable (entre 12 et 300 ms) (Boemio et al., 2005; Overath et al., 2008). Etendant les résultats de Griffiths et collègues sur l'analyse hiérarchique de la structure temporelle de signaux acoustiques (Griffiths et al., 1998), les observations indiquent que l'activité bilatérale au sein du STG et du *planum temporale* variait avec la longueur du segment, ce qui n'était pas le cas du cortex auditif primaire. De plus, une région latéralisée, le STS droit, possédait un profil d'activité similaire, ce qui suggère que l'organisation hiérarchique du traitement de l'information temporelle est asymétrique. Enfin la fenêtre d'intégration préférentielle du STS droit semble être égale ou supérieure à 300 ms. Utilisant les mêmes stimuli que l'équipe de David Poeppel (12, 25, 160, et 300 ms), une étude a mesuré l'activité spectroscopique infrarouge chez des nouveaux-nés âgés de 3 mois (Telkemeyer et al., 2009). Ils ont confirmé une préférence droite pour des segments de 160 et 300 ms et montré de plus un effet global, non significativement latéralisé, pour les segments de 25 ms.

Ces résultats indiquent que la spécificité de l'hémisphère droit pour la résolution spectrale ne se fait pas au détriment de toute sensibilité pour la dimension temporelle et s'inscrit dans le cadre du principe d'incertitude acoustique. Ils ne confirment par contre pas les résultats présentés précédemment (section I.1.4.ii) sur la sensibilité du cortex auditif gauche pour l'encodage des transitions temporelles rapides.

ii. Activité oscillatoire latéralisée

Les premières observations de la latéralisation hémisphérique du langage sous l'angle dynamique oscillatoire datent du milieu des années 90 et mettent en exergue l'importance du rythme gamma (> 30 Hz) dans la latéralisation gauche du traitement de mots (Eulitz et al., 1996; Lutzenberger et al., 1994). L'émergence des enregistrements électrocorticographiques (EcoG) chez des patients épileptiques, notamment par le groupe de Robert Knight, a permis d'étendre ces résultats et de spécifier que l'activité gamma reflète le traitement du langage avec une résolution spatiale et temporelle fine (Canolty et al., 2007; Edwards et al., 2010; Edwards et al., 2005; Edwards et al., 2009). Cependant l'activité gamma se subdivise en (au moins) deux rythmes partiellement indépendants oscillant respectivement à moins et plus de ~ 60 Hz (e.g. $\sim 30-50$ et $\sim 70-150$ Hz). Le gamma rapide, contrairement au lent, a un profil d'activité facilement interprétable qui reflète précisément les variations liées à la tâche effectuée ou au stimulus présenté (Crone et al., 2001; Edwards et al., 2005). Il est un indicateur de la présence d'un traitement local. D'autre part, l'activité gamma lente (< 50 Hz), qui revêt un intérêt particulier dans la théorie de l'AST, a un profil d'activité moins stéréotypé et n'a jamais été précisément décryptée dans le cadre de paradigmes langagiers.

Enrichissant les résultats décrits précédemment (section I.3.1.i), une étude s'est intéressée au rôle de l'activité thêta lors de la perception de la parole (Luo and Poeppel, 2007). Le déroulement temporel de l'information de phase dans la bande thêta (4-8 Hz) permettait de discriminer la phrase perçue. Cet effet n'était associé à aucun changement d'amplitude et dominait dans l'hémisphère droit. De plus la présentation de phrases dégradées acoustiquement induisait une réduction de l'intelligibilité associée à une diminution du score de discrimination. Ceci suggère que la synchronisation en phase de l'activité thêta sur le stimulus n'est pas purement passive mais reflète une étape intégrative de traitement, probablement de l'information syllabique.

Afin de comprendre plus en détail le lien entre l'enveloppe temporelle de phrases et l'activité oscillatoire, une étude a directement comparé ces deux types de signaux (Abrams et al., 2008). L'enveloppe temporelle de phrases était retrouvée au niveau cérébral dans le déroulement temporel du PE (hormis les premières 250 ms correspondant à la réponse stéréotypée) mesuré en EEG chez des enfants. L'activité des capteurs temporaux droits suivait les contours de l'enveloppe de parole bien mieux que ceux de l'hémisphère gauche. Ceci confirme que

l'activité basse fréquence (\sim thêta) se synchronise, principalement dans l'hémisphère droit, sur l'enveloppe de parole qui doit principalement refléter les transitions syllabiques.

3.2. Neurophysiologie de l'activité intrinsèque

i. L'état de repos comme reflet de la perception

Ces dernières années ont vu croître un intérêt particulier pour l'activité cérébrale présente au repos. L'étude de la dynamique énergétique du cerveau supporte une vue non réflexive mais intrinsèque de son activité, sous-tendant le maintien de l'information pour interpréter, répondre, et prévoir les demandes environnementales (Raichle, 2010). Son rôle peut être interprété dans le cadre du codage prédictif (Friston, 2005, 2009) qui rend compte d'une interaction coordonnée entre l'activité spontanée et évoquée pour expliquer la variabilité comportementale observée dans des tâches perceptives (Sadaghiani et al., 2010). Par exemple, les patterns présents dans l'activité intrinsèque, spontanée, correspondent de mieux en mieux, avec l'expérience, aux patterns d'activité évoqués par des stimuli naturels (Berkes et al., 2011; Fiser et al., 2004). Ceci montre l'existence de modèles internes, dont les dynamiques spontanées reflètent les propriétés fonctionnelles acquises au cours du temps. Bien évidemment une partie de ces dynamiques sont acquises au cours du développement, sous la dépendance de facteurs génétiques ou environnementaux internes, et constamment modifiées par l'expérience.

Dans un réseau neuronal *simple* correspondant au cortex entorhinal par exemple, les propriétés membranaires des neurones et le pattern de connectivité inter-neurones contraignent la dynamique oscillatoire intrinsèque dans les bandes de fréquences thêta et gamma (Quilichini et al., 2010). La structure spatiotemporelle globale de cette activité intrinsèque est hiérarchique, constituée de réseaux fonctionnels qui reflètent en partie la connectivité anatomique sans être contraints par cette dernière. Leur organisation est fractale dans le temps et est ainsi à la fois observée dans un état apparemment stationnaire en IRMf (*resting-state networks*) et non-stationnaire en EEG (*microstates*) (Van de Ville et al., 2010).

ii. Origine commune de l'activité IRMf et LFP

Bien que ces deux types de mesures aient des constantes de temps très différentes, elles sont partiellement liées. Le signal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) mesuré par l'IRMf est principalement corrélé à l'activité LFP multi-unitaire dans deux bandes de fréquences correspondant à l'activité gamma (Niessing et al., 2005) et l'activité des potentiels corticaux lents (SCPs) qui ont une constante de temps similaire au signal BOLD et regroupent l'activité delta (1-4 Hz), les états bistables (*up-and-down states* ; ~ 0.8 Hz) et les fluctuations infra-lentes (ISFs < 0.1 Hz) (Raichle, 2010). Le lien entre signal BOLD et activité gamma a de plus été observé dans le cortex auditif et semble dépendre du taux de corrélation inter-neuronale (Mukamel et al., 2005; Nir et al., 2007).

Il a aussi été spécifié que le signal BOLD est associé à d'autres bandes de fréquences, principalement *via* l'enregistrement EEG-IRMf combiné (Laufs et al., 2008). Chez des sujets au repos les différents réseaux fonctionnels enregistrés en IRMf auraient tous une *signature* LFP différente, *i.e.* chacun corrélant différemment avec les bandes delta, thêta, alpha (8-12 Hz), bêta ($\sim 12-24$ Hz), et gamma (Mantini et al., 2007). Il est important de noter qu'un enregistrement similaire effectué pendant un paradigme de perception visuelle a montré que les bandes gamma (60-80 Hz) et alpha/bêta étaient anticorrélées entre elles, corrélant chacune avec le signal BOLD mais de manière complémentaire, ces deux bandes de fréquence contribuant donc indépendamment à l'activité BOLD (Scheeringa et al., 2011). Enfin, dans une étude chez le singe au repos l'activité LFP multi-unitaire dans la bande gamma corrélait avec l'activité BOLD, ainsi que la bande 2-15 Hz, bien qu'il y ait des différences d'ordre temporel entre les deux mesures (Scholvinck et al., 2010).

iii. L'AST sous l'angle des oscillations spontanées

Giraud et collègues ont proposé une manière simple de tester l'asymétrie inter-hémisphérique des cortex auditifs sur la base de ces différentes observations (Giraud et al., 2007) : (i) l'enregistrement EEG-IRMf combiné permet de coupler la bonne résolution spatiale de l'IRMf à la résolution temporelle de l'EEG, observable à travers différentes bandes de fréquences ; (ii) l'état de repos est le reflet de la perception, *i.e.* l'activité oscillatoire spontanée est dépendante de l'architecture neuronale et est modulée par l'expérience, traduisant ainsi la préférence computationnelle. Les auteurs ont donc formulé l'hypothèse qu'au sein des régions auditives (primaires ou associatives) l'activité spontanée dans la bande

gamma (28-40 Hz) et thêta (3-6 Hz) serait principalement retrouvée dans l'hémisphère gauche et droit, respectivement.

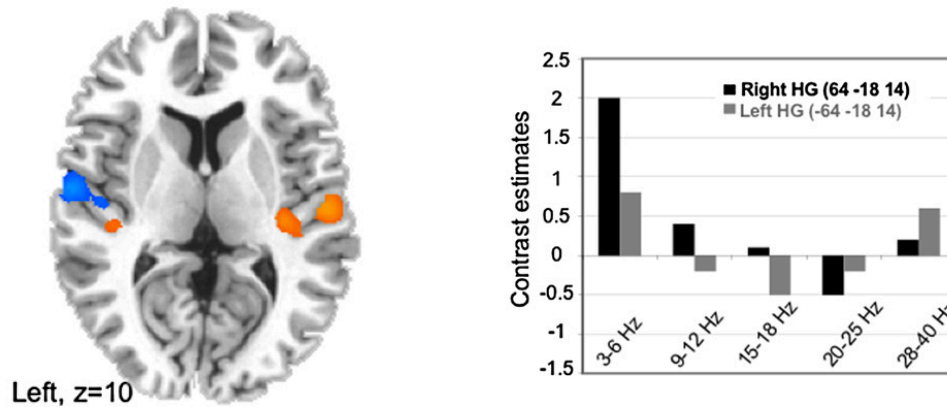


Figure I.3 1 : Pattern oscillatoire intrinsèque des cortex auditifs.

Représentation de l'activité oscillatoire spontanée dans les bandes de fréquences gamma (en bleu ; 28-40 Hz) et thêta (en orange ; 3-6 Hz) au sein du gyrus de Heschl (HG) gauche et droit. La quantité d'activité de leurs parties latérales est représentée dans le panel de droite pour chacune des bandes de fréquences étudiées. D'après (Giraud et al., 2007).

Leurs résultats (Figure I.3 1) ont indiqué que l'activité oscillatoire spontanée présente dans les gyri de Heschl était principalement reflétée par les bandes thêta et gamma (pour une analyse entre 3 et 40 Hz). Ces résultats sont conformes avec ceux de l'équipe de Charles Schroeder, ces derniers pointant aussi la présence de la bande delta (non étudiée ici) (Lakatos et al., 2005). L'activité dans la bande thêta était bilatérale dans la partie postéromédiale du gyrus de Heschl mais significativement latéralisée à droite dans sa partie antérolatérale. Par contre l'activité dans la bande gamma tendait à être latéralisée à gauche dans la partie postéromédiale du gyrus. Une double dissociation anatomo-fréquentielle était proposée, avec une préférence oscillatoire rapide de l'hémisphère gauche qui trouverait son origine dans le cortex auditif primaire, tandis que la préférence droite dans la bande thêta se situerait dans la partie latérale du gyrus de Heschl, correspondant au cortex primaire ou de transition (Morosan et al., 2001). Ces résultats tendent à confirmer l'AST avec quelques divergences d'ordre anatomiques notables, bien que dans cette étude la latéralisation oscillatoire n'ait pas pu être analysée sur l'ensemble des régions corticales.

Ainsi, bien que l'enregistrement EEG-IRMf combiné soit coûteux méthodologiquement et encore en phase de développement, son avantage réside dans le fait de pouvoir cibler de manière anatomiquement précise l'activité oscillatoire intrinsèque. Comme aucun paradigme expérimental n'est requis cela limite les confusions d'interprétation dues aux nombreuses variantes présentes entre chaque étude. De plus le signal oscillatoire intrinsèque reflète au plus près l'architecture anatomo-fonctionnelle du cortex, à l'échelle de la colonne corticale (Ringach, 2009), et en combinaison avec l'IRM permet ainsi d'interroger des spécificités fonctionnelles présentes dans des régions bien caractérisées au plan cytoarchitectonique, ce que l'EEG seul ne permet pas.

4. Cadre de la contribution expérimentale de cette thèse

Lors de ma thèse j'ai utilisé différentes méthodologies afin d'étudier et approfondir les concepts proposés par l'AST (Poeppel, 2003).

Dans l'une des deux études présentées dans cette thèse je me suis intéressé à l'activité oscillatoire présente dans les régions auditives des deux hémisphères, au repos et lors d'une tâche de perception passive de la parole. Une collaboration avec Catherine Liégeois-Chauvel m'a permis d'analyser des données précieuses, acquises chez une patiente souffrant d'épilepsie résistante aux traitements médicamenteux, implantée *bilatéralement* dans les cortex auditifs primaires, secondaires, et associatifs, en vue d'une résection du foyer épileptogène. Ces données d'EEG intracrânien (iEEG), qui ont une résolution spatiale et temporelle excellente, étaient idéales pour étudier d'une part l'asymétrie oscillatoire présente dans les premiers stades du traitement cortical, et d'autre part explorer la possible présence d'une organisation hiérarchique reflétant l'intégration ou la recombinaison de l'information. Ces données sont actuellement synthétisées dans un article en préparation pour publication.

L'autre étude présentée dans cette thèse a été développée dans l'optique d'obtenir une vision plus globale par l'analyse des processus impliqués non seulement dans les structures impliquées dans la perception de la parole, mais dans tout le réseau du langage. Cette expérience a été réalisée dans des conditions expérimentales relativement similaires à celles du premier projet, *i.e.* au repos et lors de la perception passive d'un film contenant des stimuli linguistiques audio-visuels. La mesure simultanée de l'EEG et de l'IRMf a permis d'une part d'obtenir une bonne résolution temporelle (bien qu'avec des contraintes bien supérieures à celles liées à l'enregistrement iEEG) et d'autre part une bonne résolution spatiale, recouvrant de plus tout le volume cérébral.

Mes analyses ont porté sur l'étude de régions présentant une potentielle asymétrie inter-hémisphérique au repos et/ou lors du traitement linguistique, à travers une caractérisation fréquentielle. De plus j'ai mesuré l'influence des profils oscillatoires intrinsèques sur l'activité évoquée au sein d'une région anatomo-fonctionnelle mais également entre régions distinctes. Ces données ont été publiées dans la revue PNAS.

Cette thèse postule que l'*activité intrinsèque* (qui représente la majorité de l'activité cérébrale) mesurée pendant l'état de repos représente une source d'information très précieuse pour comprendre les mécanismes de la cognition. Ces études reflètent un parti pris *naturaliste*, par contraste avec des paradigmes expérimentaux très contrôlés utilisant des stimuli artificiels. Bien que permettant d'isoler différents effets intriqués et jouant des rôles particuliers dans la cognition, de tels paradigmes ne permettent pas une vue d'ensemble des processus impliqués dans les mécanismes physiologiques de base sous-tendant le traitement de la parole et du langage. Les paradigmes sous spécifiés au plan cognitifs combinés à des enregistrements permettant une très bonne résolution spatiale et temporelle, nous permettent non seulement de tester précisément les hypothèses de l'AST mais aussi de générer de nouvelles hypothèses qui seront par la suite testées grâce à des paradigmes cognitifs plus classiques.

II Organisation hiérarchique asymétrique de l'activité oscillatoire auditive

1. Description de l'étude

1.1. Enregistrements intracrâniens

Très récemment l'utilisation à des fins de recherche des enregistrements humains obtenus à même la surface corticale, *i.e.* EEG stéréotactique (sEEG), intracrânien (iEEG), ou électrocorticographie (ECoG) s'est amplement développée (Jacobs and Kahana, 2010). Plusieurs avancées substantielles en découlent. Ces enregistrements intracrâniens regroupent le meilleur de deux mondes en ayant à la fois la meilleure résolution temporelle (~ 4 ms) et spatiale (~ 4 mm²) que l'on puisse obtenir chez l'humain. L'activité oscillatoire très rapide (*e.g.* 200 Hz) est par exemple observable. Ils permettent donc de se rapprocher des études faites sur d'autres espèces animales, classiquement plus optimisées dans ces deux dimensions. La caractérisation des patterns spatio-temporels d'activité neuronale permet de repérer les régions cérébrales actives (comme en IRMf, avec une limitation relative à l'extension de la surface corticale investiguée), le type de traitement effectué (comme en M/EEG mais de manière bien plus précise et fine), ainsi que la manière dont l'information se propage dans le cerveau, ce qui représente la plus grande nouveauté.

1.2. Interactions oscillatoires

Le cortex cérébral correspond à un système distribué et dynamique. L'information codée est répartie entre différentes assemblées neuronales qui sont coordonnées de manière transitoire. Elle peut être représentée par deux dimensions orthogonales. Tandis que le taux de décharge des neurones permettrait de rendre compte de la présence d'une caractéristique précise dans l'information codée (*rate code*), l'organisation temporelle de l'activité neuronale permettrait la coordination entre les différentes assemblées neuronales (*temporal code*) (Singer, 2009). Les relations temporelles peuvent être dictées par l'environnement externe, ou

interne *via* les oscillations cérébrales. Mis à part le lieu où ces oscillations sont enregistrées trois facteurs peuvent nous éclairer quant à leur rôle : leur fréquence, leur amplitude, et leur phase. La fréquence oscillatoire semble définir une échelle temporelle et spatiale, avec les fréquences plus élevées modulant l'activité plus localement et sur une échelle de temps plus courte que les fréquences plus basses (von Stein and Sarnthein, 2000). L'amplitude et la phase correspondent au gain et à la dynamique temporelle d'une fréquence, respectivement.

La détermination de la phase d'un signal oscillant à une certaine fréquence permet de définir si différentes assemblées neuronales interagissent à la fréquence étudiée. Elle est utilisée dans la mesure de la synchronie de phase entre deux régions, qui permet de révéler si des assemblées neuronales oscillent de façon cohérente, *i.e.* avec une relation de phase consistante au cours du temps (Lachaux et al., 1999). De telles relations seraient essentielles pour la formation d'assemblées neuronales transitoires, pour la communication, et donc pour l'intégration large échelle (Varela et al., 2001). D'autre part, mesurer la phase permet de voir dans quelle mesure la réponse cérébrale suit la dynamique temporelle du stimulus perçu. Cela permet donc d'établir un lien fonctionnel entre deux régions cérébrales, ou entre stimuli externes et réponses internes.

Comme les dynamiques de traitement cérébral ont lieu à plusieurs échelles temporelles, l'étude des relations entre fréquences distinctes, *i.e.* du couplage inter-fréquences, revêt un intérêt particulier qui s'est accru ces dernières années. Ce couplage entre deux régions peut se refléter de différentes manières : amplitude/amplitude, phase/phase, phase/fréquence, et phase/amplitude (Jensen and Colgin, 2007). L'intégration de deux différents rythmes (*e.g.* avec une période de 30 et 50 ms) semble aussi pouvoir se faire par l'émergence d'un troisième rythme correspondant à la somme des deux premiers, dont la fréquence est plus lente (*e.g.* d'une période de 80 ms, soit 12 Hz) (Roopun et al., 2008). Les interactions oscillatoires inter-fréquences les plus étudiées sont l'interaction phase/phase aussi nommée « *n:m phase synchrony* », et phase/power nommée « *nesting* ».

Le premier est une variante de la synchronie de phase, qui permet d'explorer la coordination de l'activité d'assemblées neuronales oscillant à différentes fréquences. Un tel mécanisme permettrait de réguler la communication à différentes échelles spatiotemporelles. Ce couplage entre différentes fréquences est dépendant de la tâche effectuée et semble sous-tendre l'intégration entre des fréquences étant un multiple l'une de l'autre (ratio 1:2, 1:3, ou 1:4) (Palva et al., 2005).

Le *nesting* (nichage) quant à lui est de loin le phénomène le plus étudié (Canolty and Knight, 2010). Il met le plus souvent en jeu la phase du rythme thêta et l'amplitude des fréquences gamma rapides (Canolty et al., 2006), mais peut potentiellement impliquer tous les rythmes. Ce couplage est dépendant de la tâche et de la région étudiée (Voytek et al., 2010), et est transitoire (Tort et al., 2008). Colgin et collègues ont montré que la phase du thêta pouvait sous-tendre à la fois les variations d'amplitude de deux rythmes gamma différents, provenant de deux populations neuronales distinctes (Colgin et al., 2009). De plus ces deux rythmes gamma étaient maximalelement modulés à des phases distinctes du rythme thêta, ce qui suggère que la phase du thêta joue un rôle dans le codage de l'information en intégrant sériellement les informations de deux sources distinctes. Le *nesting* pourrait donc permettre le transfert d'information entre un réseau large-échelle opérant à une constante de temps comportementale et des traitements locaux rapides correspondant à des traitements fonctionnels spécifiques. La phase de la fréquence basse permettrait de découper le traitement de l'information en fenêtres d'intégration discrètes et pourrait de plus être guidée par l'activité sensorielle rythmique externe.

1.3. Hypothèses

Premièrement, nous nous sommes demandés si l'activité oscillatoire enregistrée localement présentait des asymétries inter-hémisphériques spectrales en réponse à des stimuli de parole. Nous avons précisément testé l'hypothèse qu'un traitement syllabique est favorisé dans l'hémisphère droit, associé à une dominance droite à ~5 Hz, tandis qu'un traitement phonémique gauche a pour substrat une activité latéralisée à ~35 Hz. Ces deux rythmes corticaux auraient la propriété de se caler en phase sur les rythmes correspondants dans le signal acoustique perçu. Une manière de tester si les rythmes thêta (~5 Hz) et gamma lent (~35 Hz) participent activement à l'analyse corticale du signal de parole est d'étudier leur implication dans l'architecture oscillatoire, et plus précisément leur influence sur l'activité locale, reflétée dans le rythme gamma rapide (~60-200 Hz). Spécifiquement l'amplitude de ce rythme pourrait être modulée par la phase des activités basse fréquence correspondant aux rythmes syllabique et phonémique, ce mécanisme traduisant précisément le concept de fenêtre d'échantillonnage.

Deuxièmement, nous souhaitons étudier l'organisation hiérarchique oscillatoire. D'une part, la question d'une interaction entre le traitement syllabique droit et phonémique gauche s'est posée ; *i.e.* est-ce que l'analyse syllabique peut contraindre l'analyse phonémique plus raffinée ? Pour cela nous souhaitons rechercher si une interaction fonctionnelle entre les rythmes thêta droit et gamma lent gauche existait. D'autre part nous sommes demandés comment l'information phonémique était recombinaée. Une information plus intégrée, correspondant possiblement à une représentation à l'échelle syllabique, (*i.e.* une représentation *syllabique interne*) devrait être observé dans l'hémisphère gauche. Ainsi, deux représentations *syllabiques* indépendantes pourraient se trouver présentes dans chacun des hémisphères, l'une succédant à la représentation phonémique, tandis que l'autre serait le reflet du rythme syllabique acoustique. Ces deux représentations auraient des attributs communs (car correspondant à la même échelle temporelle), mais pourraient promouvoir différents aspects du signal traité.

1.4. Résumé des résultats

Dans cette étude nous avons mesuré l'activité oscillatoire des cortex primaire (A1), secondaire (A2), et associatif (partie antérieure de BA22) chez une patiente épileptique implantée *bilatéralement* (Figure 1). Nous avons analysé l'activité temps-fréquence au repos et induite par la perception de syllabes et de phrases. Pendant l'état de repos l'activité présente déjà une asymétrie inter-hémisphérique dans la bande thêta, restreinte au cortex primaire et secondaire, avec un pic d'activité basse fréquence visible à gauche à 8 Hz et à droite à 5-6 Hz (Figure 2). Cette asymétrie est également présente dans la réponse transitoire lors de la perception de syllabes (Figure 3). Ces réponses dans la bande thêta sont maximales dans le cortex secondaire, mais semblent présentes tout le long de la hiérarchie corticale. Ce résultat est surtout visible dans l'hémisphère gauche, qui répond préférentiellement aux stimuli de parole. Mis à part l'activité gamma rapide locale, une réponse ample est aussi observée dans l'hémisphère gauche au rythme gamma lent (~35 Hz, *i.e.* rythme phonémique), principalement dans le cortex primaire.

L'étude de l'activité oscillatoire en réponse à des phrases nous a permis de confirmer et d'étendre ces résultats, en nous offrant une réponse soutenue (~2 s) adaptée pour mesurer la présence de liens inter-fréquences stables au cours du temps. L'analyse de la synchronie de

phase confirme que le rythme thêta dans les deux hémisphères (8 Hz gauche et 5-6 Hz droit) est présent tout le long de la hiérarchie et permettrait de coordonner l'activité des différentes régions (Figure 4). Les résultats de l'analyse de *nesting* indiquent que ces rythmes joueraient un rôle actif, dans le cortex associatif principalement. A ce stade du traitement la phase des rythmes thêta coordonne l'activité de rythmes gamma plus rapides (Figure 5). Enfin, les oscillations gamma lentes (~35 Hz) auraient principalement une implication dans le cortex primaire gauche car la phase de ce rythme, supposé refléter le rythme phonémique, y coordonne l'activité gamma rapide.

Nos résultats permettent de confirmer la théorie de l'échantillonnage asymétrique (AST) en montrant la présence d'un rythme gamma lent (~35 Hz) à gauche et thêta (5-6 Hz) à droite, correspondant respectivement aux rythmes phonémique et syllabique. De plus leur localisation semble correspondre respectivement au cortex primaire et secondaire. Nos résultats suggèrent que ces rythmes joueraient un rôle actif dans le découpage du traitement de l'information, leur phase sous-tendant la coordination des variations d'amplitude de l'activité gamma rapide locale à des étapes précises de la hiérarchie de traitement. Enfin le rythme gamma lent *phonémique* serait recombinaé en un rythme *syllabique interne* (8 Hz), et jouerait ainsi un rôle fonctionnel à une échelle spatiale plus large en coordonnant le traitement local du cortex associatif.

2. Résultats de l'étude

Article 1 : Morillon B., Liegeois-Chauvel C., Arnal L.H., Bénar C.-G., and Giraud A.-L.,
Speech processing by asymmetric hierarchical oscillations: an intracortical study (2011)

Speech processing by asymmetric hierarchical oscillations: an intracortical study

Benjamin Morillon,^{1,*} Catherine Liégeois-Chauvel,² Luc H. Arnal,¹ Christian-G Bénar,² and Anne-Lise Giraud¹

¹ Inserm U960 - Ecole Normale Supérieure, 75005 Paris, France

² Inserm U751 - Université de la Méditerranée, 13005 Marseille, France

* Correspondence: bmorillon@ens.fr

Acknowledgment

We are grateful to Valentin Wyart for his useful methodological help. This work was funded by the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM).

SUMMARY

Cortical oscillations are an exciting framework to explore how speech is integrated within and across different time scales. Low gamma (25-45 Hz) and theta (4-8 Hz) oscillations are proposed to underpin the integration of *phonemic* and *syllabic information*, respectively. While these rhythms seem to be largely asymmetric, with theta dominating in right auditory cortex and gamma in left auditory cortex, it is unclear how they are combined to allow syllabic supervision of phonemic information integration across hemispheres and within the left temporal lobe.

In this study, we analyzed responses induced by auditory syllables and sentences from a unique epileptic patient, who was implanted with electrodes in *bilateral* primary (A1) and associative auditory cortices (A2 and BA22). We characterized the oscillatory components underlying speech processing in right and left auditory cortices and across the auditory cortical hierarchy. We addressed an *integrative* role of theta activity by exploring its phase consistency across regions, and how in each region its phase modulates the power of higher gamma local activity.

We found that two distinct theta rhythms operate in right and left auditory cortices, according to their hemispheric-specific primary or secondary role in cortical hierarchy, respectively. Theta activity was present at rest and during speech processing bilaterally, and its phase modulated high gamma local activity in bilateral associative cortices (BA22). However the left-sided theta rhythm was preceded by a functionally relevant low-gamma (35 Hz) response in primary cortex.

These data confirm that right and left auditory cortices are equipped to parse speech at syllabic (5 Hz) and phonemic (35 Hz) rates, respectively, yet *demonstrate* that the left auditory cortex further manifests on its own the functional prerequisite for hierarchical speech parsing.

INTRODUCTION

Speech perception relies on hierarchically organized binding processes occurring at multiple time scales. Parallel and serial windows of integration are necessary foundations for such a temporal binding of information. At the neuronal level, oscillations are a likely means of shaping neuronal firing elicited by auditory stimulation (Schroeder et al., 2008). By imposing alternating excitatory and inhibitory periods of activity that act as temporal integration *frames*, they *could align* neuronal excitability to the most informative parts of speech.

In this study, we sought to characterize frequency-specific asymmetric components involved in auditory processing. According to the *Asymmetric Sampling in Time* theory (AST) (Poeppel, 2003), asymmetric temporal integration by auditory cortices is a sufficient account for left hemispheric dominance in speech processing, and the oscillatory perspective is the most parsimonious framework to understand it. Recent evidence confirm that the left auditory cortex predominantly tracks the acoustic flow over a ~25-50 ms temporal window (~40 Hz) thereby approximating the *phoneme* size (Morillon et al., 2010), while the right auditory cortex tracks a slower *supra-segmental* rate (~4 Hz) (Abrams et al., 2008). Whether and how fast phonemic gamma left-sided activity is modulated by or concatenated into slower *syllabic* theta oscillations remains unexplored.

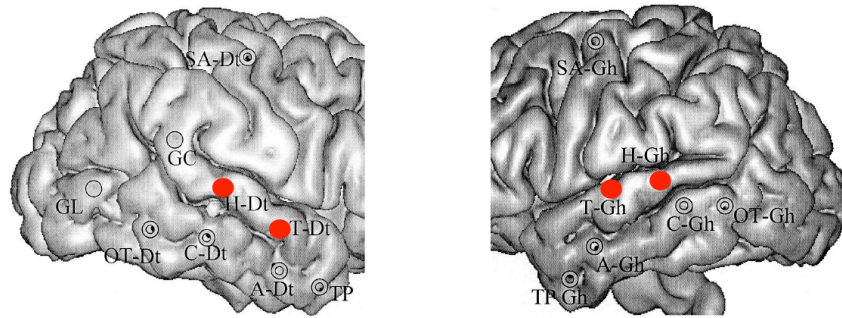


Figure 1. Electrode contacts position. (A) Implantation map, with the 4 auditory electrodes of interest highlighted in red. Notation: H i.e. Heschl's gyrus (primary and secondary auditory cortices, A1 and A2) and T i.e. anterior part of BA 22. (B) Detail of anatomical position for each electrode contact of interest. Notation: A1 (blue), A2 (black), BA22 (green), non-responsive (grey), and representative contact (white fill).

We had the unique opportunity to register local field potential (LFP) activity with an excellent spatial and temporal resolution for human recordings, from a resilient epileptic patient implanted *bilaterally* in auditory regions, covering the *primary* (A1) and *secondary* (A2) *auditory cortex* in Heschl's gyrus and the anterior part of BA22 in the superior temporal gyrus (Figure 1). The sampled regions offer a gradual progression from core primary to association cortex on BA22. Time-frequency modulation of activity in response to speech material was analyzed in order to characterize the oscillatory components underlying speech processing in right and left auditory cortices and across the auditory cortical hierarchy.

One key prediction of our study was that if a specific cortical rhythm underlies syllabic processing in left-hemisphere, in addition than showing a stimulus dependant modulatory response it should be found in the endogenous pattern of activity recorded during resting-state periods, as previously shown for other speech-specific oscillatory processes (Giraud et al., 2007; Morillon et al., 2010).

RESULTS

Time-frequency LFP activity from one bilaterally implanted epileptic patient was analyzed during resting state periods, from 3 to 10 Hz, and in response to passive listening of naturally pronounced *syllables* and *sentences*, from 3 to 150 Hz. Data were classified according to the functionally defined regions A1, A2, and BA22 in both hemispheres, and from representative electrode contacts presence of asymmetric components was evaluated (see Experimental Procedures).

Resting state: lateralized theta components

At rest, frequency-specific bumps of activity deviated from the $1/f$ pattern (Buzsaki and Draguhn, 2004) in the theta range. In addition to the main effect of frequency-independent amplitude response dominance in A2 bilaterally, a frequency-specific main effect was found at 5.5 Hz in right- and 8 Hz in left-hemisphere (Figure 2A-B). Area-specific lateralization effects revealed that these asymmetrical responses were restricted to Heschl's gyrus (A1 and A2; both $p > 0.2$ in BA22; Figure 2C).

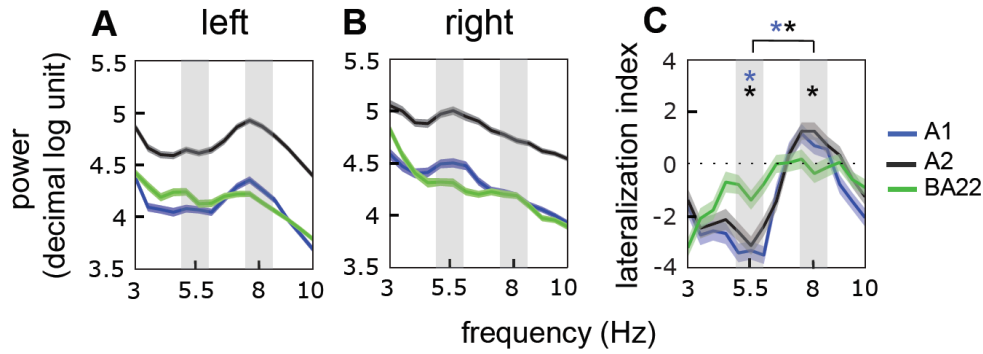


Figure 2. Resting state. Averaged power (in decimal logarithmic units) recorded during 2.5 min in (A) left and (B) right auditory areas (A1, A2, and BA22). (C) Lateralization index measure (L-R/L+R; mean \pm sem). Low- and high-theta bands of interest are highlighted in grey (* $p < 0.001$ uncorrected).

Syllables: transient asymmetric responses

Syllables processing induced power modulations in the high-gamma range (> 60 Hz) inversely coupled to a delayed beta (Figure 3A and B), bilaterally in A1, and which grew left-lateralized along the cortical hierarchy (Figure 3C) according to the progressive disengagement of the right hemisphere for speech short-components processing.

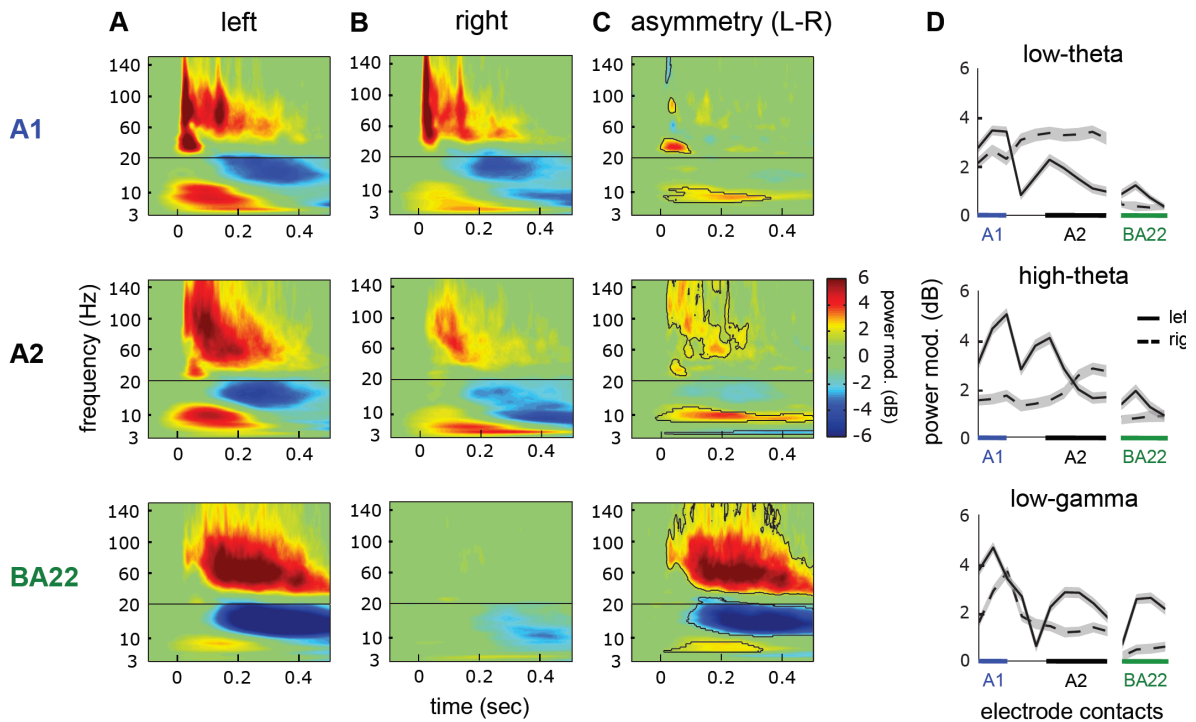


Figure 3. Power response for syllables. Time-Frequency power response in (A) left and (B) right auditory areas (A1, A2, and BA22). (C) Asymmetric (left-right) oscillatory components. Contour statistics threshold at $p < 0.001$, FDR corrected, cluster extent > 12. (D) Detail of the response at each responsive contact (see Experimental Procedures) for the three frequency bands of interest (low-theta 5-6 Hz; high-theta 7.5-8.5 Hz; and low-gamma 25-45 Hz).

Lower-frequency oscillatory components showed a different profile according to their hypothesized role for speech parsing. Low-gamma (25-45 Hz) transient onset-response was left-dominant, specific to Heschl's gyrus, and maximal in A1. Low-theta (5-6 Hz) positive modulation was maximal and significantly right-dominant in A2. High-theta (7.5-8.5 Hz) response was more sustained and significantly left-dominant within the three cortical areas.

We computed these effects for all electrode contacts and confirmed a distinctive significant global right-dominance of low-theta and left-dominance of low-gamma and high-theta responses. Specifically, low-theta activity peaked in right A2, whereas low-gamma and high-theta seemed to be maximally modulated in left A1 (Figure 3D).

Sentences: sustained and hierarchically organized activity

In order to confirm the presence of a sustained 8 Hz left-sided response along the cortical hierarchy, frequency-specific phase-synchrony between regions was investigated during sentences processing. Frequency-independent main effect of synchrony was found between A1 and A2 bilaterally (Figure 4A-B), in addition to a significant frequency-by-hemisphere interaction with a high-theta left and low-theta right lateralization, between A1, A2, and BA22 (Figure 4C).

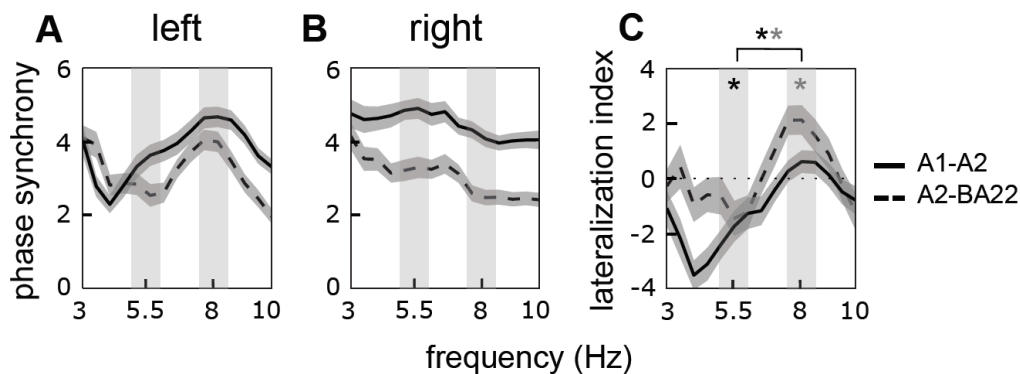


Figure 4. Cross-area phase-synchrony during sentences processing. Phase-locking value (PLV) computed between the successive three areas in (A) left and (B) right auditory cortices. (C) Lateralization index measure ($L-R/L+R$; mean \pm sem). Low- and high-theta bands of interest are highlighted in grey (* $p < 0.001$ uncorrected).

During sentences processing power modulation was maximally asymmetric in BA22 (Figure 5A). Right-hemispheric response was maximal at 30 Hz, significantly lateralized. The left-sided significantly asymmetric response pattern included high-theta and gamma (peaking at 70 Hz) increase with beta decrease of activity. High-theta and 40 Hz low-gamma left-dominant responses seemed to be already present in Heschl's gyrus (less pregnant effects are due to the low number (~10%) of trials compared to syllables; see Experimental Procedures).

The functional contribution of the lower-frequency oscillatory components of interest (5, 8, and 35 Hz) was tested with regard to their modulatory contribution of local activity, reflected by higher gamma power response. Phase information accounted for by the high-gamma power modulation results (Figure 5B). Specifically, low- and high-theta phases were maximally coupled to the peak power responses at 30 Hz in right and 70 Hz in left BA22, respectively (see peak activity in Figure 5A). Low-gamma phase coupling was restricted to left A1, and drove high-gamma activity. Not clear-cut *nesting* results emerged in the transitory A2 area.

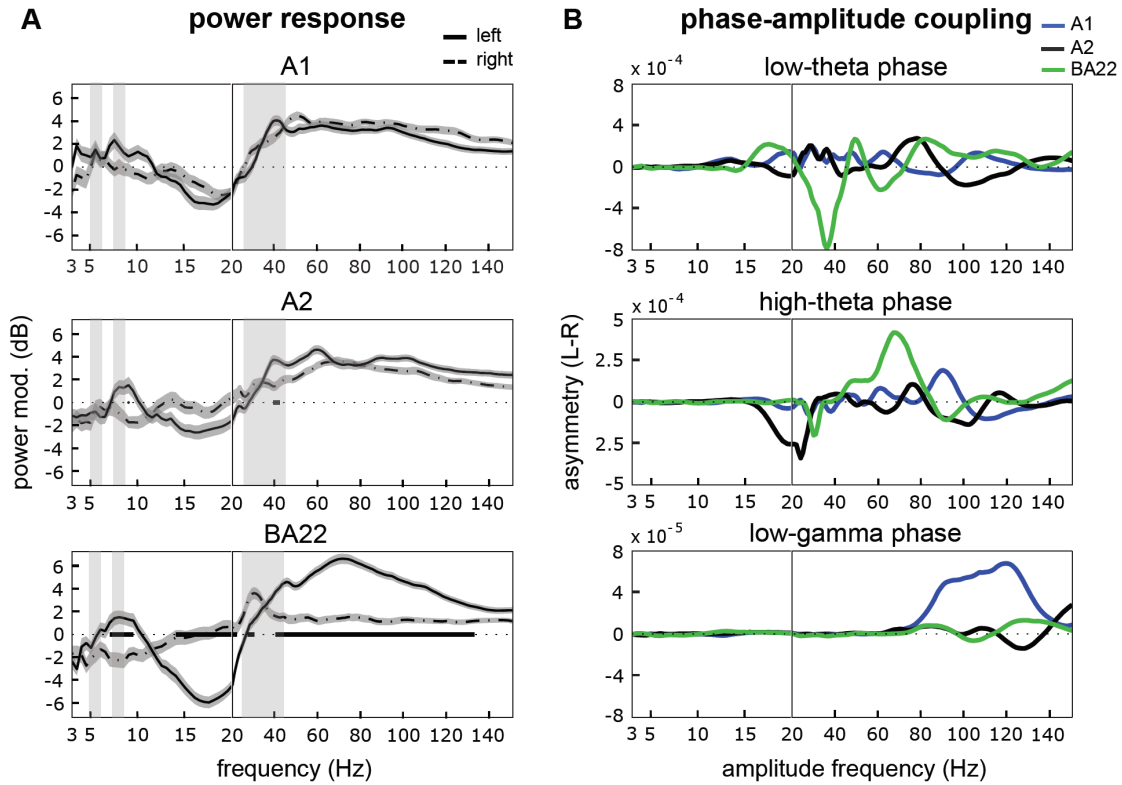


Figure 5. Power and phase-amplitude coupling responses for sentences. (A) Power response (mean \pm sem) averaged over the stimulation period in left (solid line) and right (dotted line) auditory areas (A1, A2, and BA22). The three frequency bands of interest are highlighted in grey ($p < 0.001$ uncorrected). (B) Asymmetric (left-right) components of the modulation index computed within A1 (blue), A2 (black), and BA22 (green) for three low-frequency f_p phase windows of interest (low-theta 5-6 Hz; high-theta 7.5-8.5 Hz; and low-gamma 25-45 Hz).

DISCUSSION

Our results emphasize the importance of studying speech processing as successive and hierarchically organized binding processes, each underplayed by specific windows of integration that subtend the discretization of information. This is particularly evidenced by the nesting results (Figure 5B). We show that both hemispheres track speech information at different time scales, reflected in their specific oscillatory components, in agreement with the AST theory (Poeppl, 2003). We moreover suggest that theta oscillations in the human left auditory cortex reflects integration of *phonemic* subunits into an internal *syllabic* representation whose frequency is dependent of the phonemic time-scale.

Predictive role of resting state pattern

In agreement with theories suggesting that spontaneous activity is a hallmark of internal models, reflecting both experience and developmental programs (Berkes et al., 2011), resting state pattern of activity in the theta range was predictive of the subsequent power modulation of activity during speech processing (Figure 2; see below). This result is complementary to recent evidences showing that pre-stimulus ongoing activity fluctuations are tied to variability in human perception and behavior (Sadaghiani et al., 2010), and we would like to emphasize that a hierarchically organized set of factor including long-lasting

and pre-stimulus ongoing activity have to be captured to maximally quantify stimuli driven influences.

Regarding our working hypothesis, this result suggests that two distinct hard-wired slow-oscillatory components at 8 and 5.5 Hz support and constraint respectively left and right hemispheric auditory processing in the first steps of the cortical hierarchy. The increased intrinsic power in A2 relative to other areas support and extend the result of a previous study assigning the generation of the right-sided theta rhythm to the non-primary part of Heschl's gyrus (Giraud et al., 2007).

Asymmetric sampling in the first processing steps

Stimulus-driven amount of local activity was reflected by high-gamma (> 60 Hz) power modulation (Canolty and Knight, 2010), with a architecture-free typical high-gamma / beta response pattern in the associative cortex BA22, in particular, which underlies trade-off between bottom-up and top-down processing, respectively (Arnal et al., 2011). Lower (< 50 Hz) frequencies (except beta) proved to have a more specific and lateralized response pattern, in agreement with their hypothesized role for information discretization. Their phase would align with the most informative part of speech, giving rise to a regular switch between low- and high-excitability phases (Schroeder et al., 2008), providing a window of integration corresponding to half-a-cycle.

Low-gamma (25-45 Hz) transient onset-response was left-dominant and maximal in A1 (Figure 3C-D), where its phase shaped the high-gamma power response (Figure 5B). This spatial specificity is coherent with: (i) the evidence that only this posteromedial part of Heschl's gyrus can reliably phase-lock with the speech envelope (Nourski et al., 2009), (ii) its implication in the processing of fast acoustic events (Jamison et al., 2006), and (iii) hence with its proposed role in constraining the first processing stages of *phonemic* speech parsing.

Low-theta (5-6 Hz) power was modulated at a different location, specifically right-dominant in A2 (Figure 3C-D). However, nesting results highlight its influence onto subsequent computational processes, *i.e.* in right BA22 during sentences perception where it constraints the dominant power response (~30 Hz). That syllables elicited no significant response in right BA22, whereas sentences gave rise to a significant power increase around 30 Hz, confirm the right-hemispheric specificity for long-lasting slow time constants information integration at a ~200 ms scale (Abrams et al., 2008), as evidenced by the nested activity (Figure 5B).

High-theta could underlie integrated phonemic information

While this last set of results confirm other studies (Abrams et al., 2008; Giraud et al., 2007; Morillon et al., 2010) and refine the AST theory, our focus was also to explore how phonemic information is recombined into a slower *syllabic* rate. A set of results involving the high-theta (~8 Hz) frequency suggests that it plays a functional role in speech parsing.

First, high-theta activity, already left-dominant at rest (see above), was enhanced during speech processing (Figure 3 and 5A). Its spatial pattern of activity seemed to be dependant to the low-gamma one, as suggested by their close electrode-dependant covariation during syllables perception (Figure 3D).

Second, while low-gamma shaped the local high-gamma activity in A1, this latter was driven by the high-theta phase in BA22 (Figure 5B). This suggests that the speech integration process is hierarchical and underlined by oscillatory components of decreasing frequencies. Our results suggest some kind of dependency (*e.g.* phase-phase) between high-theta and low-gamma, as they both nest with the high-gamma band.

Finally, high-theta was the most phase-coherent frequency over the different regions of the left-hemisphere (Figure 4). Phase synchrony is essential in the formation of transient neuronal assemblies, communication and, consequently, in large-scale integration (Varela et al., 2001). This implies that high-theta has a more spatially spread cohesive influence than the locally expressed low-gamma rhythm for left-hemispheric speech integration.

Complementary role of the frequency- and hemisphere-specific theta rhythms

Two distinct low-frequency theta rhythms seem thus to underlie the integration processes at play in left and right auditory cortices. Accordingly, a recent result suggests that the different sub-bands of the low-frequency LFP signal do not correspond to abstract linguistic units but rather tracks different elements of the acoustic signal (Cogan and Poeppel, 2011).

While both low- and high-theta rhythms fall within the *supra-segmental* frequency range of speech, their frequencies are different, as they shall reflect distinct acoustic cues, of first and second order (recombination of phonemic cues), respectively. It should be noted that even rhythms confined to a narrow frequency band might still have distinct properties, as recently evidenced for functionally distinct but temporally successive and spatially concomitant gustatory related rhythms (Tort et al., 2010).

Spatial organization similarities over both hemispheres suggest that each A2 could be the generating center of its low-frequency theta binding rhythm. That no nesting activity was observed there in contradistinction to A1 and BA22 support the view that A2 is a buffer, resilient region, supervising the neighboring information integration.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Subject

A single patient participated in this study. She suffered from drug-resistant partial epilepsy and was implanted for pre-surgical investigation with chronic depth electrodes (stereotactic EEG, sEEG) in the right and left auditory cortices; *i.e.* *Heschl's gyrus* (primary and secondary auditory cortex, *i.e.* A1 and A2) and the anterior part of the *superior temporal gyrus* (BA22), together with other cortical structures of non-interest for the study. She provided informed consent to the protocol, which was approved by the institutional Review Board of the French Institute of Health.

Neuropsychological assessment indicated that she showed typical language representation. Recordings of brainstem evoked potentials and pure-tone audiograms carried out before sEEG indicated intact cochlear and brainstem auditory functions. Analysis of sEEG concluded that the epileptogenic zone was outside the regions reported here.

Stimuli

Three kind of auditory stimuli were presented to the patient:

- (i) 30 ms *pure tone* bursts (with a 0.3 ms rise and decay time) presented binaurally 432 times, equally divided in four different frequencies (250 Hz, 750 Hz, 2 kHz, and 4 kHz) with an ISI of 1030 (+/- 200) ms.
- (ii) ~200 ms natural /ba/ and /pa/ *syllables* pronounced by an English or French female and presented binaurally or monaurally in both ears, all in equal proportions, 501 times in total with an ISI of 1030 (+/- 200) ms.
- (iii) Two ~2.5 s French *sentences* presented monaurally equally for both ears 65 times in total with an ISI of 4135 ms.

Electrophysiological Recordings

A *resting state* session (eyes open) was recorded during 2.5 min. Stimuli were presented in a pseudo-randomized order at a rate of 22kHz, by use of E-prime 1.1 (Psychology Software Tools Inc. Pittsburgh, PA, USA), through headphones. The patient was instructed to listen passively and to concentrate on what she listened at.

sEEG recording was monopolar, with each contact of a given depth electrode referenced to an extra-dural lead using acquisition software and a 128-channel SynAmps EEG amplification system from NeuroScan Labs (Neurosoft Inc.). During the acquisition the EEG

signal was amplified with a digital band-pass filter (0.5-200 Hz) and digitized at a rate of 1 kHz per channel.

Anatomo-functional definition of electrode contacts position

The stereotactic method was based on the co-registration of the patient's MRI with the stereotactic angiogram. Multi-lead electrodes (0.8 mm diameter, 10 or 15 electrode contacts of 2 mm length each with 1.5 mm spacing between contacts) were orthogonally introduced in the stereotactic space (Szikla et al., 1977; Talairach and Tournoux, 1988). The anatomical position of each contact was then identified on the basis of (i) an axial scanner image acquired before the removal of electrodes, and (ii) an MRI scan performed after the removal of electrodes (Liegeois-Chauvel et al., 1991) (Figure 1).

Auditory evoked potentials (AEPs) resulting from the pure tones stimulation were part of the functional mapping procedure that aims at characterize the different auditory areas. AEP were averaged over trials for each 4-pure tone, after epoching (-200:635 ms) and use of pre-stimulus time period (50-150 ms) for baseline correction.

First, electrode contacts (25 out of 55) that elicited no significant responses ($> 40 \mu\text{V}$) to any of the 4 pure tones were discarded. Second, the different auditory areas were functionally defined (Figure S1; (Liegeois-Chauvel et al., 1994; Liegeois-Chauvel et al., 1991). Third, for each of the 6 functional areas (A1, A2, and BA22 in left and right hemispheres), the most responsive contact (H2, Hp6; H7, Hp10; T4, Tp12; biggest amplitude response to all pure tones) was selected to illustrate our results.

Data analysis

Data were analyzed in MATLAB (The MathWorks) with homemade scripts, EEGLab v.8 (scn.ucsd.edu/eeglab) for data extraction, and in-house Fast_tf v4.5 software (cogimage.dsi.cnrs.fr/logiciels/) for time-frequency analysis.

Artifact rejection. The three datasets were converted to epoch segments, by assigning the 200 ms (and 328 ms for sentences) before the stimulus onset as baseline. Artifacts trials were considered regarding their similarity with the average response of all the trials of the same event. We thus computed the correlation value between one single trial and the average response, and rejected the trials having the lower Pearson's correlation value. For each dataset, 15% of the trials were discarded from further analyses. We set our rejection criteria on visual inspection of the signal (Abrams et al., 2008).

Rereferencing. All electrode contacts were subtracted to a common reference. It was composed of the average of the most distal (most mesial or lateral; least responsive) contact of each electrode. It allowed us to attenuate general noise (ex: 50 Hz French ambient electric field) similarly for all contacts, by taking into account all electrodes influences.

Time-Frequency analysis. A time-frequency wavelet transform was applied to each trial using a family of complex Morlet wavelets ($m = 7$; and $m = 20$ for the 2.5 min continuous resting state session), resulting in an estimate of oscillatory power at each time sample and at each frequency between 3 and 150 Hz, with a 0.5 Hz resolution below 20 Hz and 1 Hz above. Importantly, the time-frequency resolution of the wavelets was frequency dependent ($m = 7$: 7 Hz: $\sigma = 150$ ms, 1 Hz; 35 Hz: $\sigma = 30$ ms, 5 Hz).

Power computation

After transformation in decimal logarithmic units, the 100 ms period preceding each trial (-150 to -50 ms relative to stimulus onset) was used as baseline (50 ms were excluded in order to avoid border effects noise). The power modulation (in dB), defined at each time sample and frequency as the increase of signal power relative to baseline in decimal logarithmic units was considered as the measure of interest for all stimulus dependant time-frequency analyses.

In order to generalize the results obtained within the electrode contacts of interest, we extracted for each responsive contact (14 in each hemisphere) the *maximum of activity*

within the 400 ms syllables processing time window at each trial for three frequency bands of interest (5-6, 7.5-8.5, and 25-45 Hz).

Resting state data were averaged over time in 205 non-overlapping 1-s segments. We computed the lateralization index (L-R/L+R) between 3 and 10 Hz so as to get rid of the 1/f logarithmic trend.

Of note: (i) for monaurally presented data, only the contra-lateral responses were used for subsequent analyses; (ii) as we were interested in general oscillatory mechanisms of speech processing and not inter-syllables/words differences, we subsequently only present results corresponding to the averaged intra-session datasets.

Nesting computation

Inter-frequency dependencies were studied under the phase-amplitude coupling framework by use of the modulation index (MI; see (Tort et al., 2008)). It is based on a normalized entropy measure of the high-frequency power (f_a) according to low-frequency phase (f_p) signal. For each frequency-power f_a (3-150 Hz) and electrode contacts, the phases $\phi_{t,n}(f_a)$ are binned into eighteen 20° intervals across trial and time dimensions, and the mean of f_a over each phase bin is calculated. Note that we normalized raw- (non logarithmic) power f_a between 0 and 1 for each trial and frequency. We finally averaged the results within the low-frequency f_p windows of interest (5-6, 7.5-8.5, and 25-45 Hz). As MI is > 0 , only asymmetry (L-R) results are presented.

Phase synchrony computation

The information flow between two electrode contacts was computed by mean of the phase locking value (PLV) for each frequency between 3 and 10 Hz, each trial, and pair (a,b) of electrode contacts, according to the relation:

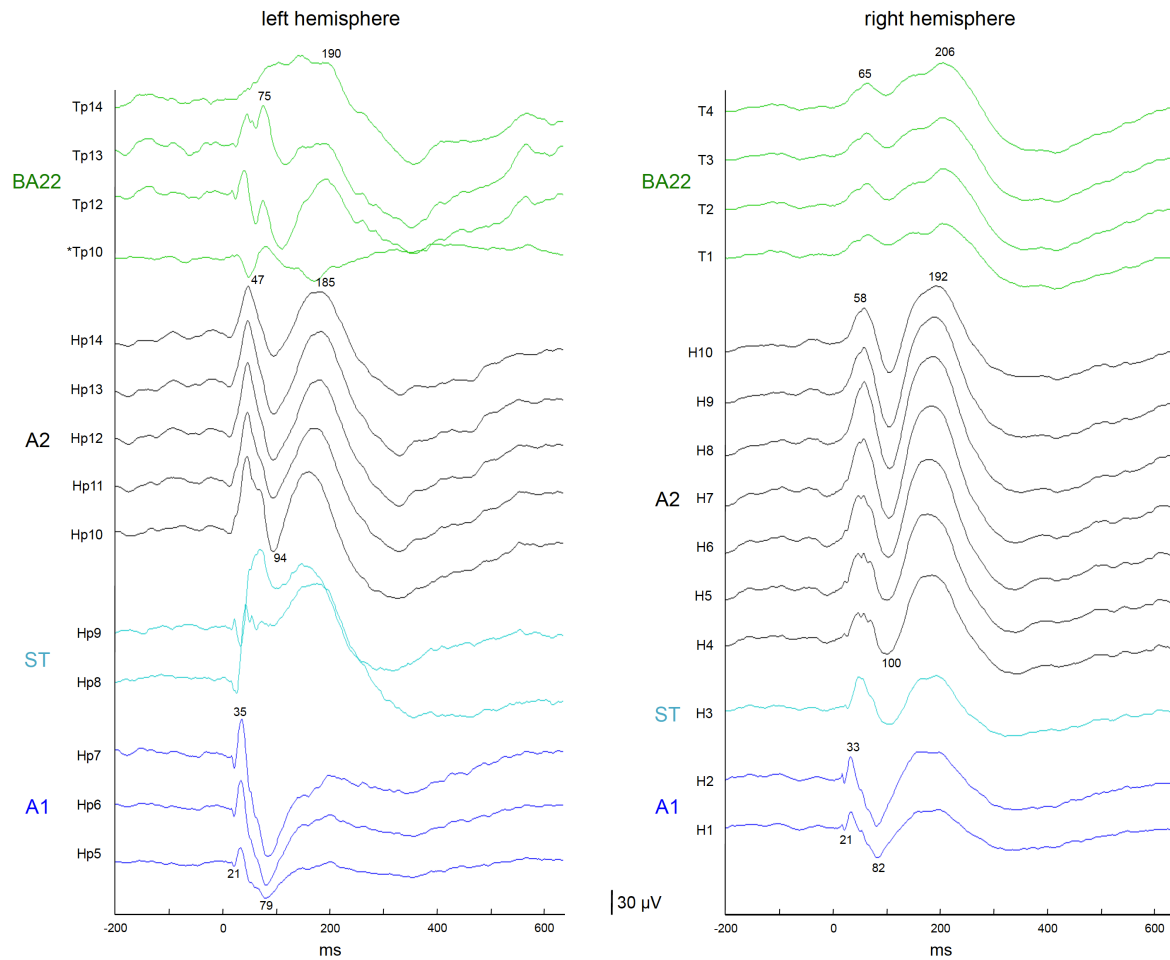
$$PLV_{a,b} = \frac{1}{N} \left| \sum_{t=1}^N \exp^{j(\phi_a(t) - \phi_b(t))} \right| \quad (1)$$

where N is the number of time samples, ϕ the phase, and $|\cdot|$ the complex modulus. PLV measures thus the variability across time of the phase difference between two contacts and equates 1 if the two signals are perfectly phase locked across the whole time window and 0 if they are totally unsynchronized. The lateralization index (L-R/L+R) was then computed.

Statistical validation

Log-transformed power data were normally distributed, which allowed us to use standard parametric tests to assess the statistical significance of observed effects. Power asymmetry of time-frequency syllables data was quantified with paired t -test statistics at $p < 0.001$ (df=490), FDR corrected, cluster extent > 12 . Frequency-specific asymmetric effects within all electrode contacts were measured via repeated-measures ANOVAs ($F_{(1,490)}$). For monaurally presented sentences, we report two-sample t -tests statistics at $p < 0.001$ (df=51) uncorrected.

For resting state power and sentences PLV data, frequency-independent main effects of area dominance were tested through repeated-measures ANOVAs (respectively $F_{(2,410)}$ and $F_{(2,102)}$) and post-hoc *Bonferroni* test at $p < 0.001$. For frequency specific effects, we focused our results over the low-frequency bands of interest (5-6 and 7.5-8.5 Hz). After lateralization index computation and averaging of within-band frequencies we performed one-sample and paired t -tests statistics at $p < 0.001$ (rest: df=205, sentences: df=51) uncorrected.



Supplemental Figure 1. Functional definition of auditory territories, via evoked responses to tone bursts. Auditory evoked potentials in response to 750 Hz pure tone recorded from the 2*14 responsive electrode contacts: 10 continuous leads of electrodes implanted in the left and right Heschl's gyri (Hp and H), and 4 in the anterior part of STG (BA22) (Tp and T; green traces). The first leads of electrodes Hp and H recorded activity from A1 (blue traces); the following contacts recorded activity from sulcus transversus (ST; cyan traces) and A2 (black traces). Specificity of A1 relies on the existence of early components such as P20/N30 (Liegeois-Chauvel et al., 1994; Liegeois-Chauvel et al., 1991). It is located in the medial and intermediate part of Heschl's gyrus.

REFERENCES

- Abrams, D.A., Nicol, T., Zecker, S., and Kraus, N. (2008). Right-hemisphere auditory cortex is dominant for coding syllable patterns in speech. *J Neurosci* 28, 3958-3965.
- Arnal, L.H., Wyart, V., and Giraud, A.L. (2011). Transitions in neural oscillations reflect prediction errors generated in audiovisual speech. *Nat Neurosci* 14, 797-801.
- Berkes, P., Orban, G., Lengyel, M., and Fiser, J. (2011). Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science* 331, 83-87.
- Buzsaki, G., and Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304, 1926-1929.
- Canolty, R.T., and Knight, R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci*.

- Cogan, G.B., and Poeppel, D. (2011). A mutual information analysis of neural coding of speech by low frequency MEG phase information. *J Neurophysiol*.
- Giraud, A.L., Kleinschmidt, A., Poeppel, D., Lund, T.E., Frackowiak, R.S., and Laufs, H. (2007). Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron* 56, 1127-1134.
- Hickok, G., and Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8, 393-402.
- Jamison, H.L., Watkins, K.E., Bishop, D.V., and Matthews, P.M. (2006). Hemispheric specialization for processing auditory nonspeech stimuli. *Cereb Cortex* 16, 1266-1275.
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., Badier, J.M., Marquis, P., and Chauvel, P. (1994). Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92, 204-214.
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., and Chauvel, P. (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain* 114 (Pt 1A), 139-151.
- Morillon, B., Lehongre, K., Frackowiak, R.S., Ducorps, A., Kleinschmidt, A., Poeppel, D., and Giraud, A.L. (2010). Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 18688-18693.
- Nourski, K.V., Reale, R.A., Oya, H., Kawasaki, H., Kovach, C.K., Chen, H., Howard, M.A., 3rd, and Brugge, J.F. (2009). Temporal envelope of time-compressed speech represented in the human auditory cortex. *J Neurosci* 29, 15564-15574.
- Poeppel, D. (2003). The analysis of speech in different temporal integration windows: cerebral lateralization as asymmetric sampling in time. *Speech Communication* 41, 245-255.
- Sadaghiani, S., Hesse, G., Friston, K.J., and Kleinschmidt, A. (2010). The relation of ongoing brain activity, evoked neural responses, and cognition. *Front Syst Neurosci* 4.
- Schroeder, C.E., Lakatos, P., Kajikawa, Y., Partan, S., and Puce, A. (2008). Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn Sci* 12, 106-113.
- Szikla, G., Bouvier, G., Hori, T., and Petrov, V. (1977). Angiography of the human brain cortex. In: *Atlas of Vascular Patterns and Stereotactic Cortical Localization*. Springer, Berlin. 300 pp.
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme, New York.
- Tort, A.B., Fontanini, A., Kramer, M.A., Jones-Lush, L.M., Kopell, N.J., and Katz, D.B. (2010). Cortical networks produce three distinct 7-12 Hz rhythms during single sensory responses in the awake rat. *J Neurosci* 30, 4315-4324.
- Tort, A.B., Kramer, M.A., Thorn, C., Gibson, D.J., Kubota, Y., Graybiel, A.M., and Kopell, N.J. (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 20517-20522.
- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., and Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2, 229-239.

3. Conclusions de l'étude

Nos résultats indiquent que tandis que l'activité gamma lente est présente dans le cortex auditif primaire gauche, deux rythmes thêta sont impliqués dans la réponse à des stimuli de parole, distingués par leurs pics fréquentiels et leur latéralisation inter-hémisphérique. Alors que les cortex auditif gauche et droit opéreraient un premier traitement respectivement phonémique et syllabique, l'organisation hiérarchique présente à gauche permettrait la recombinaison de l'information phonémique en représentation syllabique. Deux analyses présentées ci-dessous pourraient permettre de compléter le tableau qui émerge de ces résultats.

3.1. Interactions inter-hémisphériques

Une hypothèse forte de l'AST est la présence d'interactions inter-hémisphériques mettant en jeu la représentation syllabique de l'hémisphère droit dans le traitement phonémique gauche. Ceci pourrait être sous-tendu par la présence d'un couplage phase/amplitude entre le rythme syllabique droit et phonémique gauche. Tort et collègues ont déjà montré l'existence physiologique d'un tel *nesting* entre régions (Tort et al., 2008). Cette interaction pourrait se situer à plusieurs étapes de la hiérarchie mais plusieurs points nous incitent à croire qu'elle aurait déjà lieu au niveau du cortex auditif primaire. D'une part la réponse gamma lente latéralisée à gauche observée dans notre étude est maximale dans le cortex primaire. D'autre part deux études IRMf modélisant la connectivité fonctionnelle (*via* DCM ; *dynamic causal modeling*) lors de tâches de langage montrent la présence d'une interaction entre le cortex primaire gauche et droit (Bitan et al., 2010; David et al., 2011). Cette interaction semble principalement correspondre à un transfert d'information du cortex auditif droit vers le gauche (Bitan et al., 2010). D'autre part elle pourrait être modulée en fonction de la tâche effectuée, la connexion inter-hémisphérique pouvant être réduite afin de favoriser des traitements parallèles et indépendant, permettant par exemple d'isoler les aspects phonologiques d'un côté et prosodiques de l'autre (David et al., 2011).

Une hypothèse à tester dans le cadre de notre étude est donc que la phase du rythme thêta 5-6 Hz présent dans le cortex auditif droit modulerait l'amplitude de l'activité gamma lente (~35

Hz) présente dans le cortex auditif primaire gauche. Ceci traduirait la présence d'une hiérarchie oscillatoire entre trois rythmes, avec une analyse locale représentée par l'activité gamma rapide contrainte par un découpage phonémique (gamma lent), lui-même contraint par un découpage syllabique (thêta). La présence d'une hiérarchie oscillatoire organisée autour du principe du *nesting* a d'ailleurs déjà été montrée au sein du cortex auditif de singes avec la présence d'un couplage delta/thêta/gamma (Lakatos et al., 2005).

L'idée d'un traitement phonémique contraint par l'information syllabique sous forme de *nesting* rejoint la théorie *frame/content* développée dans le cadre de l'ontogenèse de la production de la parole, qui suggère que la syllabicité apporte un cadre temporel, *i.e.* est un code temporel, facilitant le traitement des consonnes et des voyelles (MacNeilage and Davis, 2001).

3.2. Rôle du rythme thêta dans le traitement hémisphérique gauche

Une deuxième hypothèse à tester correspond au résultat de l'étape de traitement phonémique. Nous avons observé une activité gamma lente (~35 Hz) dans le cortex auditif primaire gauche et une activité thêta (8 Hz) plus distribuée. Cette dernière correspondrait à une représentation *syllabique interne* découlant de l'analyse phonémique. La présence d'une représentation interne dissociée des attributs acoustiques dès les premières étapes du traitement cortical est compatible avec une étude récente spécifiant qu'un niveau total d'abstraction peut déjà être atteint dans le cortex auditif secondaire (Kilian-Hutten et al., 2011). Leurs observations indiquent que la variation du signal BOLD au sein du cortex auditif non primaire, en réponse à la présentation d'un unique phonème dont le percept ambigu se situait à la frontière entre */aba/* et */ada/*, reflétait (en partie) la réponse comportementale du sujet, qui variait au fil des essais entre ces deux possibilités. Ainsi l'activité présente dans les étapes précoces du réseau auditif cortical, en plus de refléter l'analyse acoustique du son, traduisait la construction d'un percept subjectif.

Etant donné que le ratio entre nos deux fréquences d'intérêts (8 et 35 Hz) est d'environ 1:4 ($8 \times 4 = 32$), un mécanisme physiologique possible pouvant refléter l'intégration du signal phonémique en représentation syllabique serait la synchronie de phase inter-fréquences. Ce type d'intégration a déjà été mis en évidence par l'équipe de Palva et présente l'avantage,

contrairement au *nesting*, d'opérer avec la précision temporelle de l'oscillation la plus rapide (ici 32 Hz), et donc de conserver le code temporel sous-jacent (Palva et al., 2005). En effet la différence entre les deux mesures réside dans la *dimension* utilisée par la fréquence rapide, l'amplitude ou la phase. Tandis que l'amplitude reste constante au cours d'un cycle, la valeur de phase varie du tout au tout, et est ainsi bien plus précise temporellement.

La mise en évidence d'un tel résultat permettrait d'assigner un rôle fonctionnel précis à l'activité thêta observée dans l'hémisphère gauche, et indiquerait de manière robuste la présence d'une hiérarchie oscillatoire lors des premières étapes de traitement de stimuli de parole. Le fait que sa fréquence ne corresponde pas à la durée moyenne d'une syllabe, contrairement à la fréquence thêta observée dans l'hémisphère droit (5-6 Hz), refléterait le fait que cette représentation hémisphérique gauche correspond à une représentation syllabique intégrant aussi les informations phonémiques, et donc qu'elle ait subi une étape d'*abstraction* la dissociant de sa dimension perceptive.

3.3. Relation de dominance entre bandes de fréquences

Dans le cadre du couplage inter-fréquences l'idée d'une relation de dominance entre les différents rythmes corticaux est apparue récemment. L'hypothèse de la *sélection oscillatoire* (section I.2.2.ii) stipule qu'un stimulus naturel rythmique peut induire une activité oscillatoire à la même fréquence, dans un but d'optimisation du traitement de l'information. Dans ce cadre, l'activité basse fréquence induite par le stimulus dirigerait par exemple l'activité gamma rapide sous-tendant un traitement local (Schroeder and Lakatos, 2009b). Le *nesting* constituerait le type de couplage idéal pour permettre l'interaction entre ces deux rythmes.

La relation de dominance entre deux signaux dépend de la quantité d'information présente dans chacun d'eux si l'on considère des relations exclusives (deux à deux), le signal le plus informatif dirigeant l'interaction. Cette quantité d'information corrèle de plus positivement avec la résolution temporelle du signal. Dans le cadre des relations par *nesting*, l'information de phase basse-fréquence contient une meilleure résolution temporelle que l'information d'amplitude haute-fréquence, ceci étant dû au fait que la phase d'un signal est extrêmement plus précise temporellement que son amplitude. Ainsi le signal de phase basse-fréquence qui possède une quantité d'information supérieure est supposé dominer la relation. Par contre,

dans le cadre d'un couplage de synchronie inter-fréquentielle de type phase/phase (section II.3.2) il se pourrait que la fréquence la plus haute soit à l'origine de, et dirige l'interaction car son contenu informationnel est supérieur (si l'on compare deux informations de phase celle liée à la fréquence la plus rapide possède une meilleure résolution temporelle). Les traitements hiérarchiques associés au modèle d'analyse par synthèse, notamment, peuvent être rapprochés de ce type d'interactions, les étapes de transformation et d'abstraction de l'information pouvant être associées aux *nœuds* présentant des interactions inter-fréquentielles.

Une approche physiologique de l'étude de l'activité oscillatoire corticale pourrait être de comprendre les règles régulant les relations inter-fréquentielles. D'une part pour qu'un couplage ait lieu, des pré-requis semblent nécessaires au sein de chacune des bandes de fréquences impliquées. Roopun et collègues suggèrent par exemple que (i) deux oscillations dont la fréquence centrale est trop proche ne peuvent pas interagir de manière stable, (ii) la synchronie de phase ne s'effectue que quand le ratio entre les deux fréquences est un nombre entier, et enfin que (iii) une relation de *nesting* ne peut s'effectuer que si le ratio est supérieur à 3 (Roopun et al., 2008).

D'autre part le type d'interaction (phase/phase, phase/amplitude, *etc.*) est spécifique du type de traitement effectué, et pourrait être prédictif de la manière dont l'information est traitée, notamment si l'on considère la relation de dominance inter-fréquentielle en jeu. Une activité de *nesting* pourrait traduire l'induction d'un traitement local spécifique par un signal basse fréquence, opérant sur un réseau large-échelle, et impliqué dans le transfert et la coordination de ces informations locales. D'autre part, la synchronie de phase inter-fréquences (n:m) refléterait un ré-échantillonnage de l'information avec une minimisation du taux d'information perdu (car opérant avec la précision temporelle de l'oscillation la plus rapide, ce qui permet la conservation du code temporel sous-jacent) (Palva et al., 2005), associé à une augmentation de sa portée permettant l'intégration à plus longue distance (von Stein and Sarnthein, 2000). Ces propositions permettent de commencer à penser l'activité oscillatoire comme une hiérarchie organisée et soumise à des règles précises.

Une manière de tester les hypothèses relatives à la direction du flux d'information serait d'associer les analyses de couplage inter-fréquences à des analyses mettant en jeu la théorie de l'information, et plus particulièrement le transfert d'entropie entre différentes bandes de

fréquences. L'équipe de Panzeri a développé un pan de recherche dans ce sens en appliquant les mesures de transfert d'entropie à l'étude de l'activité cérébrale. Dans une étude récente Besserve et collègues ont étudié les relations causales inter-fréquences dans le cortex visuel primaire de singes (Besserve et al., 2010). En comparant l'activité à l'état de repos et en réponse à la présentation d'un stimulus visuel naturel ils ont pu étudier comment le traitement de l'information visuelle modulait les relations entre les différentes bandes de fréquences. Les interactions impliquant l'activité dans la bande gamma étaient renforcées pendant le traitement visuel actif. La mesure de l'interaction causale inter-fréquences indiquait que la direction dominante se faisait de la bande gamma vers les fréquences plus lentes. Enfin l'information de phase de l'activité gamma jouait un rôle plus fort que celle d'amplitude dans ces liens inter-fréquences. Ceci pourrait indiquer la présence d'une relation de type phase/phase (n:m synchronie), confirmant l'hypothèse précédemment décrite, bien que ce point n'ait pas été investigué spécifiquement dans cette étude. La mesure du transfert d'entropie inter-fréquences semble être un outil des plus intéressants afin de mieux comprendre comment l'activité oscillatoire multi-échelle est organisée et sous-tend le traitement de l'information.

III Origine neurophysiologique de l'asymétrie hémisphérique du langage

1. Description de l'étude

1.1. Pattern d'asymétrie oscillatoire du réseau du langage

Le projet présenté ci-après avait pour but d'étendre, dans le contexte de l'AST, les résultats obtenus dans les régions auditives primaires et associatives au reste du cortex cérébral. Ce point était en effet soulevé explicitement dès 2002 par Robert Zatorre : « Quelle est la nature de la spécialisation au delà des cortex auditifs ? Comment ces différences sont liées à la spécialisation frontale et pariétale ? » (Zatorre et al., 2002). Notre étude suit celle de Giraud et collègues publiée en 2007, principalement par la méthodologie utilisée (Giraud et al., 2007). Pour mieux comprendre les interactions corticales globales nous ne nous sommes pas restreints au traitement de la *parole*, mais avons considéré tout le réseau cortical impliqué dans la compréhension du *langage*. Pour cela nous avons utilisé deux approches : (i) nous avons étudié la latéralisation fréquence-spécifique au repos dans un nombre de régions plus important que précédemment en couvrant pratiquement l'ensemble du réseau du langage ; (ii) nous avons étudié cette asymétrie oscillatoire lorsque ce réseau était activement recruté car les sujets visionnaient un (extrait de) film. Ceci nous a permis de tester spécifiquement l'hypothèse qu'un nombre restreint de régions possèdent des propriétés oscillatoires et donc des capacités computationnelles différentes dans les hémisphères droit et gauche, mais que celles-ci suffisent, en contraignant les premières étapes de traitement, à *insuffler* une asymétrie de traitement dans tout le réseau du langage lors d'une tâche active.

1.2. Théorie auditive vs. motrice de la latéralisation

Un deuxième pan de réflexion développé dans ce projet concernait l'origine de la similarité entre les rythmes présents dans l'enveloppe temporelle acoustique et ceux

correspondant à l'activité intrinsèque cérébrale (Schroeder et al., 2008). Cette constatation peut être rattachée à celle de l'origine de la latéralisation du langage. L'AST (section I.2) propose que cette dernière est la conséquence de l'asymétrie de traitement des cortex auditifs (Poeppel, 2003). D'un point de vue évolutionnaire les voies auditives sont un bon candidat car des asymétries sont aussi observées chez d'autres espèces, comme le diamant mandarin (Voss et al., 2007).

Cependant, l'argument évolutionnaire met aussi en avant d'autres facteurs comme la dominance hémisphérique gauche pour la gestuelle ou l'alimentation (Corballis, 2009). Ainsi le système moteur pourrait aussi être à l'origine de la latéralisation du langage. Michael Corballis défend ce point de vue et propose que les bases neurobiologiques de la latéralisation du langage se trouvent dans le système moteur plutôt que dans les systèmes perceptuels (Corballis, 1998). La préférence manuelle droite observée chez plusieurs espèces se serait reflétée dans une gestuelle manuelle, correspondant à un proto-langage, qui aurait graduellement acquis des éléments vocaux. Cette cooccurrence entre la main et la bouche pour communiquer aurait de plus été favorisée par leur association forte lors de l'ingestion d'aliments (Gentilucci and Corballis, 2006). Une latéralisation corticale intrinsèque pourrait donc se retrouver au niveau du cortex moteur et être à l'origine de la dominance hémisphérique gauche relative au langage.

D'un point de vue oscillatoire cette théorie motrice est assez similaire à l'AST. Nous savons en effet que la production du rythme syllabique est associée au mouvement de la mâchoire et des lèvres tandis que le rythme phonémique est plutôt lié au mouvement de la langue (MacNeilage and Davis, 2001). Enfin la gestuelle des mains lors de la production de parole suit aussi un rythme lent, prosodique ou syllabique, avec une fréquence oscillatoire située entre 0.3 et 4.5 Hz (Xiong and Quek, 2006).

Le paradigme de ce projet (section III.1.1) nous permet donc aussi de tester une théorie alternative à l'AST, à savoir que le cortex moteur est latéralisé intrinsèquement et que cette latéralisation se propage pendant une tâche de langage à l'ensemble du réseau impliqué.

1.3. Utilisation de l'EEG/IRMf combinée

L'utilité de l'EEG/IRMf combinée a déjà été brièvement présentée dans l'Introduction (section I.3.2.ii). Deux innovations notables ont cependant été introduites dans ce projet. Les

études EEG/IRMF utilisent généralement une approche d'intégration par prédiction. Typiquement, la modalité EEG est utilisée pour prédire, interroger la modalité IRMF à travers un modèle général linéaire (analyse statistique univariée de masse). L'information de l'EEG entrée comme régresseur peut correspondre à l'amplitude des différentes composantes de la réponse évoquée (P1, N2, P3) (Eichele et al., 2005), ou aux fluctuations spontanées de l'amplitude dans telle ou telle bande de fréquence. Cette seconde option, dominante dans la littérature, suppose de définir les bandes de fréquences *a priori*, ou à partir de l'EEG seul, cette dernière possibilité n'étant pas adaptée pour des données acquises à l'état de repos car le spectre énergétique est globalement inversement proportionnel à la fréquence (pattern en $1/f$), et ne permet donc pas de définir les frontières inter-bandes (Buzsaki and Draguhn, 2004).

Dans cette étude nous avons donc inversé l'approche, avons défini *a priori* les régions anatomiques de l'IRMF grâce à l'utilisation de cartes de cytoarchitectonie (section I.1.3.ii), et les avons utilisées pour interroger l'ensemble du spectre fréquentiel (entre 1 et 72 Hz) de l'EEG mesuré d'après l'activité d'une électrode centrale (ce qui permet de ne faire varier que la composante IRMF lors de la comparaison inter-régions). Pour cela nous avons corrélé au cours du temps pour chaque région et chaque fréquence les variations d'amplitude du signal BOLD avec celles du signal oscillatoire. Cette approche a depuis été utilisée avec succès dans une autre étude (Scheeringa et al., 2011).

Notre deuxième innovation a trait au fait que nous voulions étudier les liens potentiels entre différentes régions. Généralement la *dimension temporelle* est utilisée pour établir des liens entre différentes régions ou capteurs (par exemple *via* la synchronie de phase ou les corrélations d'amplitude). Cependant cette dimension était déjà *utilisée* pour corrélérer, régresser l'EEG avec l'IRMF. Nous sommes donc partis du résultat que des réseaux cérébraux indépendants, les *resting-state networks* (section I.3.2.i), possédaient chacun une signature électrophysiologique différente, correspondant à une pondération unique des différentes bandes de fréquences mesurées par l'EEG (Mantini et al., 2007). Ceci rejoint l'idée qu'un réseau n'est pas associé à une bande de fréquence, mais à un *bouquet* de rythmes interdépendants, modulables selon les différents états que le réseau peut prendre (modulés de manière interne ou externe). Comme, d'après la première approche, nous avons pour chaque région définie par l'IRMF une valeur associée à chaque fréquence (1-72 Hz), chaque région pouvait être définie par son *spectre fréquentiel*. Nous avons donc comparé les spectres des

différentes régions, soit sur l'ensemble des fréquences soit sur des bandes plus restreintes (ex : thêta, gamma) ayant un pattern de réponse spécifique dans nos régions d'intérêt.

Au regard de l'AST, la valeur de corrélation, obtenue entre le décours temporel de l'activité BOLD d'une région définie par l'IRMf et le décours temporel de l'énergie d'une fréquence définie par l'EEG, a une portée limitée. En effet les populations neuronales optimisées pour produire un rythme gamma (ou thêta) sont présentes dans chaque hémisphère mais en quantité non équivalente. Afin de rendre compte de cette différence inter-hémisphérique nous avons calculé un *index d'asymétrie* correspondant à la différence entre la valeur de corrélation (obtenue pour chaque fréquence) d'une région gauche et de son homologue droit. Ceci peut aussi être vu comme une normalisation d'une région hémisphérique gauche par son équivalent droit. Tout le long de l'article l'accent est donc mis sur les régions ou fréquences montrant une asymétrie significative. Ainsi les spectres fréquentiels obtenus pour chaque région (1-72 Hz) ne correspondent pas à des valeurs de corrélation mais à des index d'asymétrie, car ils ont été *normalisés* par la région de l'hémisphère non-dominant, terme à terme (fréquence à fréquence).

Enfin il faut noter que nous avons utilisé un découpage fréquentiel linéaire (avec un pas de 1 Hz). Ceci ne respecte pas la progression linéaire sur une échelle logarithmique naturelle observée entre les différentes catégories d'oscillateurs (Penttonen and Buzsaki, 2003). La conséquence est que les fréquences les plus hautes (*i.e.* la bande gamma) ont été surreprésentées. Comme de plus la bande gamma corrèle particulièrement bien avec le signal BOLD de l'IRMf (Niessing et al., 2005), il s'ensuit que dans cette étude notre attention s'est particulièrement portée sur l'activité gamma.

1.4. Pertinence des stimuli naturels

L'utilisation d'un paradigme mettant en jeu des stimuli *naturels* donc *écologiques* pour mettre en jeu le réseau du langage reposait sur plusieurs critères. D'une part Smith et collègues ont montré que le système auditif était maximalelement optimisé pour traiter l'information acoustique environnementale (Smith and Lewicki, 2006). Ainsi la meilleure manière de mettre en jeu les dynamiques oscillatoires qui nous intéressent était d'utiliser des signaux acoustiques de parole continue. Deuxièmement, notre but était de tester une

éventuelle propagation de l'activité spontanée latéralisée sur l'ensemble du réseau lorsque celui-ci était activement recruté. Une étude récente a établie que l'état de repos reflétait la connaissance de l'environnement (Berkes et al., 2011). Ainsi l'activité correspondant à l'état de repos et celle liée au traitement de stimuli pouvaient mieux être mis en regard avec des stimuli naturels, correspondant à un environnement connu. Plus précisément, les régions clés devraient présenter des pics d'activité à certaines fréquences au repos, ces dernières étant particulièrement impliquées dans le traitement des stimuli écologiques. Troisièmement l'utilisation d'une séquence continue de film plutôt que la répétition de différents stimuli nous permettait d'obtenir une session d'activité longue similaire à la session de repos, ce qui permettait de limiter les biais liés à des analyses différentes. Enfin nous avons utilisé un film audio-visuel plutôt qu'une bande son, car en plus d'être plus *écologique*, ce stimulus permettait d'impliquer le système visuel. Ce dernier est un bon contrôle, car c'est un système perceptif, il a une influence similaire sur le réseau du langage à celle du système auditif, mais il n'est pas supposé être latéralisé intrinsèquement, ni en réponse à une stimulation.

1.5. Résumé des résultats

Lors des sessions de repos nous avons observé que plusieurs régions montraient un effet principal (prenant en compte l'ensemble du spectre fréquentiel 1-72 Hz) d'asymétrie inter-hémisphérique avec une dominance gauche : une région du cortex auditif primaire (la partie postéro-médiane), mais aussi du cortex moteur, somatosensoriel et inférieur pariétal (Figure 2). Cet effet était principalement porté par les fréquences de la bande gamma (ici > 38 Hz) (Figure 1).

Lorsque les sujets étaient soumis à une stimulation audio-visuelle linguistique passive, le spectre fréquentiel de ces régions restait identique ou devenait plus fortement dominant à gauche (Figure 4). De manière intéressante, toutes les régions non latéralisées à gauche au repos, notamment les aires de Broca et Wernicke, montraient alors un effet de latéralisation gauche, excepté deux régions contrôles n'appartenant pas au réseau du langage, l'aire visuelle secondaire et l'aire motrice représentant le pied (Figure 2). L'aire visuelle, du moins, était pourtant fortement activée dans cette condition (Figure S2) ce qui induit une certaine spécificité de l'effet présenté. De plus il semblait que le spectre fréquentiel des régions

latéralisées lors de la stimulation audio-visuelle ressemblait au spectre de certaines des régions latéralisées à l'état de repos (Figure 4).

Afin de tester cette hypothèse nous avons d'abord étudié la similitude entre les spectres fréquentiels des différentes régions obtenus pendant la condition de repos. Les résultats des analyses de corrélation ont montré l'existence d'un lien entre toutes les régions significativement latéralisées à l'état de repos (Figure 3A&B). Ceci suggère une interdépendance entre l'activité intrinsèque de toutes ces régions.

Ensuite, nous avons étudié si le pattern d'activité spontanée de certaines régions influençait le pattern d'activité d'autres régions activement impliquées dans la condition linguistique. Nous avons corrélé les spectres fréquentiels des différentes régions entre les conditions de repos et de stimulation audio-visuelle (Figure 3C&D). L'analyse de corrélation sur l'ensemble du spectre fréquentiel (1-72 Hz) indiquait qu'une partie du gyrus temporal supérieur (Te3) correspondant à peu près à la région de Wernicke semblait influencée par le pattern d'activité intrinsèque présent dans les aires sensorielles auditives et somatosensorielles adjacentes. La similarité est flagrante entre la région auditive et Wernicke (Figure 3D, graphique sud-est). De plus nous avons sélectionné au sein du spectre fréquentielle trois bandes ayant montré un pattern d'asymétrie spécifique, notamment dans l'aire auditive primaire au repos (Figure 1B&D) : 2-6 Hz, 38-47 Hz, et 56-72 Hz. Ces analyses complémentaires nous ont permis de rendre compte du fait que la région prémotrice de Broca semblait recevoir une influence des aires postérieures dans la bande gamma 38-47 Hz. Un autre résultat intéressant concernait la bande 2-6 Hz, avec une influence de l'activité spontanée de l'aire motrice de la main sur l'activité des aires sensorielles auditives et somatosensorielles pendant la condition de stimulation audio-visuelle.

2. Résultats de l'étude

Article 2 : Morillon B., Lehongre K., Frackowiak R.S.J., Ducorps A., Kleinschmidt A., Poeppel D., and Giraud A.L., Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language (2010)

Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language

Benjamin Morillon^a, Katia Lehongre^a, Richard S. J. Frackowiak^{b,c}, Antoine Ducorps^d, Andreas Kleinschmidt^e, David Poeppel^f, and Anne-Lise Giraud^{a,1}

^aInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale U960-Ecole Normale Supérieure, 75005 Paris, France; ^bService de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, 1011 Lausanne, Switzerland; ^cNeuroimaging Laboratory, Instituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Santa Lucia, 00179 Rome, Italy; ^dCentre de Neuroimagerie de Recherche, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris, France; ^eInstitut National de la Santé et de la Recherche Médicale U992 Cognitive Neuroimaging Unit, Commissariat à l'Énergie Atomique, NeuroSpin, 91191 Gif-sur-Yvette Cedex, France; and ^fDepartment of Psychology, New York University, New York, NY 10003

Edited by Mortimer Mishkin, National Institute for Mental Health, Bethesda, MD, and approved September 13, 2010 (received for review June 6, 2010)

The physiological basis of human cerebral asymmetry for language remains mysterious. We have used simultaneous physiological and anatomical measurements to investigate the issue. Concentrating on neural oscillatory activity in speech-specific frequency bands and exploring interactions between gestural (motor) and auditory-evoked activity, we find, in the absence of language-related processing, that left auditory, somatosensory, articulatory motor, and inferior parietal cortices show specific, lateralized, speech-related physiological properties. With the addition of ecologically valid audiovisual stimulation, activity in auditory cortex synchronizes with left-dominant input from the motor cortex at frequencies corresponding to syllabic, but not phonemic, speech rhythms. Our results support theories of language lateralization that posit a major role for intrinsic, hardwired perceptuomotor processing in syllabic parsing and are compatible both with the evolutionary view that speech arose from a combination of syllable-sized vocalizations and meaningful hand gestures and with developmental observations suggesting phonemic analysis is a developmentally acquired process.

EEG/functional MRI | natural stimulation | resting state | oscillation

Auditory asymmetry (1) and hand preference are traits humans share with other primate and nonprimate species (2–5). Both have been proposed as the functional origin of human cerebral dominance in speech and language (6, 7). The motor theory of language evolution argues that speech evolved from a preexisting manual language (8) involving lateralized hand/mouth gestures. Such asymmetric control of gesture or pharyngeal musculature could have led to left lateralization of speech and language (9). Conversely, if auditory preceded motor asymmetry in evolution, the alignment of vocalization to gestures (10) might have gradually led to left-lateralized motor and executive language functions (11). It remains unknown and controversial which of these scenarios accounts for asymmetry in speech and language processing, so we set out to find empirical evidence in favor of one or the other.

We obtained simultaneous functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG) recordings at rest and while watching an ecologically valid stimulus (movie) to identify where brain activity correlates with electrophysiological oscillations in frequency bands related to syllabic and phonemic components of speech. We tested for evidence of lateralization of component-associated frequencies. Our experimental approach was based on two assumptions that have received recent experimental support (12–15): The first is that there are two intrinsic hardwired auditory speech sampling mechanisms, working in parallel, at rates that are optimal for syllabic and phonemic parsing of the input (delta–theta (~4 Hz) and gamma (~40 Hz) oscillations, respectively) (6, 16). They shape neuronal firing elicited by auditory stimulation (17) with fast phonemic gamma modulated by slower syllabic theta oscillations (18, 19), thus aligning neuronal excitability to the most informative parts of speech. The second

assumption is that motor areas express natural oscillatory activity that characterizes intrinsic jaw (4 Hz) movements and those of the tongue (e.g., trill at 35–40 Hz). These frequencies correspond to the two rhythms required to produce syllables and phonemes (see above) (12, 20). Activity in brain systems associated with both speech perception and production should therefore be correlated in a lateralized manner with neuronal oscillations in speech-related frequency bands. Our data probed the *intrinsic* tuning notion and then tested, with a naturalistic speech stimulus, a spoken movie, whether it predicts lateralized language network activity.

Results

Intrinsic Hemispheric Asymmetries in Speech-Related Frequency Components. Across the entire brain we measured (*i*) local brain activity fluctuation by change in the blood oxygen level-dependent (BOLD) signal and (*ii*) power fluctuations in cortical rhythms by concurrent EEG, in 16 subjects who alternately “rested” for 10 min (intrinsic correlations) and watched a 10-min movie clip (speech-evoked correlations, refs. 21, 22). The movie, a documentary on an ecological topic, featured two main characters lecturing, interleaved with brief illustrative sequences without speech (*Movie S1*). We extracted fMRI signals bilaterally from cytoarchitecturally defined regions and correlated their time courses with EEG oscillations determined in 1-Hz steps between 1 and 72 Hz. We then quantified the degree of hemispheric asymmetry in EEG/fMRI coupling for 18 pairs of homotopic territories covering the whole language network and the articulatory motor cortex (*Materials and Methods*). We also included two nonspeech-related control regions, one in the motor (the foot area) and another in the visual cortex (BA18).

All sampled territories shared some *intrinsic* correlations (i.e., at rest) between EEG power and BOLD signal fluctuations (*SI Discussion 1*); these were characterized by positive correlations in the delta–theta (2–6 Hz; *SI Discussion 2*) and negative in alpha and beta bands. Positive correlations indicate that regional synaptic activity increased whenever the power in the delta–theta range increased. Conversely negative correlations indicate regional drops in synaptic activity when alpha and beta power increased. In the gamma band, intrinsic correlation depended on territory, with positive correlations found in auditory and motor cortices (Fig. 1 *B* and *C*). Asymmetrical EEG/fMRI correlations were present in the medial part of the *primary auditory cortex A1* (Te1.1; Fig. 1 *A* and *D*), and the tongue and hand *motor cortices*

Author contributions: A.-L.G. designed research; B.M., K.L., and A.D. performed research; B.M., A.K., and A.-L.G. analyzed data; and B.M., R.S.J.F., A.K., D.P., and A.-L.G. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission.

¹To whom correspondence should be addressed. E-mail: anne-lise.giraud@ens.fr.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1007189107/-DCSupplemental.

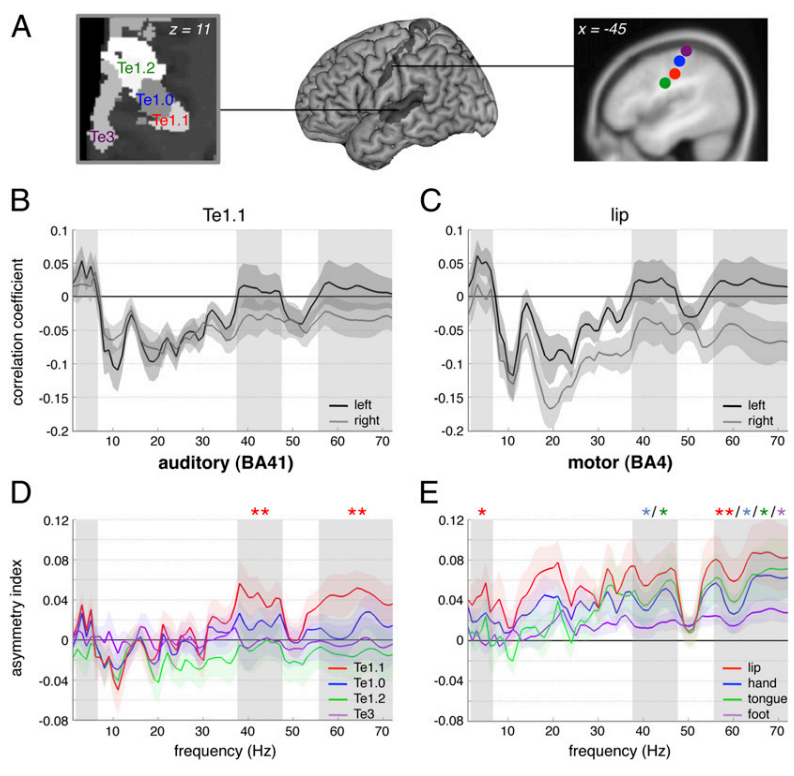


Fig. 1. Auditory and motor oscillatory profiles at rest. (A) Cytoarchitectonic and functional parcellation of (Left) auditory (axial plane) and motor cortices (sagittal plane), respectively. (B and C) Correlation coefficients between each EEG frequency band (1–72 Hz; mean \pm SEM) and left (black) or right (gray) (A) auditory Te1.1 and (B) motor lip BOLD time courses. (D and E) Asymmetry indexes (mean \pm SEM) for four (D) auditory and (E) motor regions. The index corresponds to left minus right difference in the correlation between BOLD and EEG fluctuations over 1–72 Hz during rest. Three frequency bands of interest are highlighted in gray: delta–theta 2–6 Hz, gamma 38–47 Hz, and gamma 56–72 Hz (* P < 0.05, ** P \leq 0.01, uncorrected).

in the gamma band, and in the motor lip area in the gamma and delta–theta bands (Fig. 1E). Asymmetry was also detected in the ventral part of the parietal operculum/secondary somatosensory cortex S2, which contained somatosensory/proprceptive representations of speech sounds (23) important for feedback control of speech production and in BA40 in the vicinity of the Sylvian parietal temporal (SPT) area implicated in sensorimotor transformations of speech (24) (Fig. 2, colored bars). Motor cortical asymmetry was also found in the beta domain around 20 Hz (Fig. 1E). Asymmetry was greatest in the articulatory motor cortex and in BA40 (Fig. 2), but in relation to speech-associated frequencies (delta–theta and gamma bands) asymmetry was most pronounced in the auditory cortex. There was no significant intrinsic left dominance in control regions. Likewise, we found no significant left lateralization in the planum temporale or the ventral prefrontal cortex. This is a critical finding because they are recognized as archetypal left lateralized, language-specific regions, since *Wernicke* and *Broca* showed that lesions in them caused major perception and production impairments (25). The findings indicate that left auditory, somatosensory, inferior parietal, and

articulatory-motor cortices show better inherent tuning to speech-related frequencies than right homotopic regions. Frequency-specific asymmetries in auditory cortices were replicated using magnetoencephalography (MEG) at rest where we computed the frequency power over auditory left and right hemispheric sensors (Fig. S1 and SI Results).

We evaluated whether regions exhibiting asymmetries of oscillatory activity at rest constitute a functional network (26). We used a cross-correlogram approach to assess similarity of asymmetry in the sampled frequency spectrum across all sampled territories (Fig. 3 A and B; Materials and Methods). Asymmetry profiles were shared as a function of anatomical proximity, resulting in correlated patterns across A1, S2, and BA40, between BA40 and the motor cortex, and across the tongue, lip, and hand motor regions (SI Discussion 3). These data suggest that left auditory, somatosensory, and motor cortices constitute with SPT a core lateralized network at rest, which does not include *Wernicke*'s and *Broca*'s areas. Overall we found no evidence for any computational advantage in these regions resulting from the intrinsic presence of speech-matching oscillations,

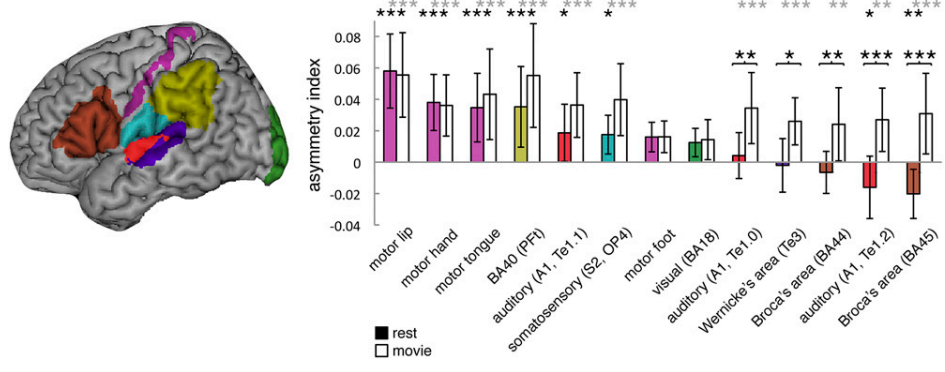


Fig. 2. Asymmetry indexes (mean \pm SEM) during rest (colored bars) and movie (white bars) averaged over the whole spectrum (1–72 Hz) for each region of interest. Positive values correspond to left dominance and significant interactions are highlighted with brackets [* P < 0.05, ** P \leq 0.01, *** P \leq 0.001 at the post hoc (Fisher's LSD) comparison].

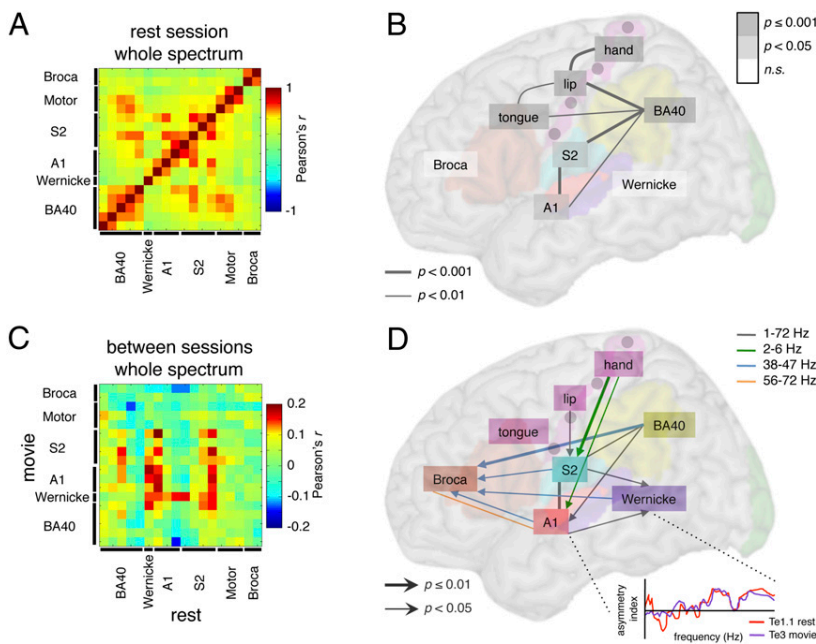


Fig. 3. Shared asymmetry profiles (A and B) at rest and (C and D) between rest and movie. (A and C) Pearson's cross-correlation (r) matrices of the normalized asymmetry indexes of 18 regions of interest computed over the whole spectrum (1–72 Hz) data points (A) during rest condition and (C) between rest (horizontal axis) and movie (vertical axis) conditions (see the schematic in the *Lower Right* part of D). (B and D) Representation of the significant correlations (B) during rest condition over the whole spectrum (P values corrected for multiple comparisons) and (D) driven by rest over movie conditions (uncorrected P values). Note some bidirectional influences (simple traits).

i.e., no greater ability to phase lock with speech than their right homolog. This result suggests that this property is either irrelevant for such neural computations in these regions, e.g., strictly time-independent computations, or more likely, that speech-matching oscillations are asymmetrically elaborated during language-associated stimulation.

Language-Network Lateralization During Audiovisual Linguistic Stimulation. We therefore addressed the hypothesis that the left-dominant activity in Wernicke's and Broca's areas seen during language processing results from a propagation of lateralized output from the core network. To test this hypothesis, we carried out the same analyses as above on data acquired watching the spoken movie. We assumed that watching a movie would activate the cortical language network ecologically, so we were unsurprised to find an increase of BOLD signal in a set of regions including bilateral auditory and visual areas, bilateral precentral sulci, and the left inferior frontal gyrus between “movie” and “rest” conditions (Fig. S2 and *SI Materials and Methods*; ref. 27); equally, we noted increased strength of EEG/fMRI coupling over the whole spectrum of frequencies in most sampled territories (Fig. S3). Augmented coupling was often, but not always, accompanied by an increase in asymmetry (Fig. S4). All core auditory territories were left dominant and tuned to the gamma frequency band (Fig. 4A). In Wernicke's area, left dominance became significant in the two,

rest-associated, gamma bands asymmetrically tuned in the auditory region Te1.1 (Fig. 4A, shaded columns; *SI Discussion 4*). Asymmetry also increased in Broca's region and BA40, but over a broader frequency range that included beta frequencies (Fig. 2, white bars; Fig. S4). No increase of asymmetry was found in the motor cortex (Figs. 2 and 4B). We conclude that asymmetry in articulatory and hand motor cortex is *intrinsically* strong and not prone to modulation by audiovisual language processing. This asymmetry may be due to left-dominant pharyngeal muscle control (9). EEG/fMRI coupling remained symmetric in the visual cortex (Fig. 2 and Fig. S4D), indicating that the induction of asymmetry in classical language areas is not due to stimulus-driven cortical entrainment but to specific augmentation of a constitutive asymmetry that in other regions is already manifest at rest.

Impact of Intrinsic on Stimulus-Driven Asymmetry. To test the hypothesis that *intrinsic* lateralization of the core system determines lateralization of the language network during language stimulation we computed cross-correlograms between spectral asymmetry profiles in all territories at rest and when watching a movie, thus probing which intrinsically lateralized, frequency-coupled regions predict the asymmetry profile of the language network during processing of audiovisual speech. We found four regions where resting asymmetry predicts language-driven asymmetry (Fig. 3C, vertical red stripes): A1, S2, BA40, and Wernicke's area.

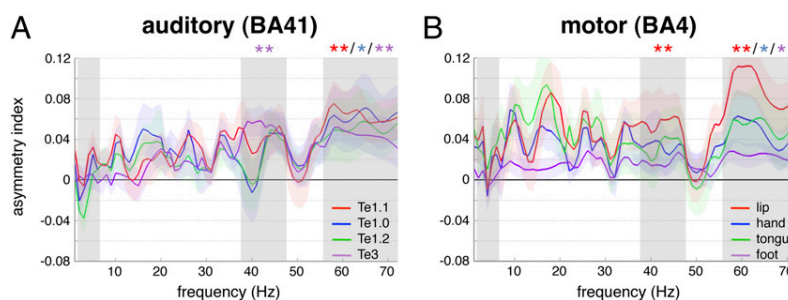


Fig. 4. Asymmetry indexes (1–72 Hz; mean \pm SEM) during movie in (A) auditory and (B) motor regions. Positive values correspond to left dominance ($*P < 0.05$, $**P \leq 0.01$, uncorrected). Frequency bands of interest are highlighted in gray (Fig. 1).

Whereas the first three of these were asymmetric at rest, Wernicke's area was not (Fig. 1D). This acquired asymmetry pattern reflects both the integration from auditory and somatosensory cortices (horizontal red stripe in Fig. 3C) during movie watching, and the induction of Wernicke's profile (vertical red stripe; non-significant trends over A1 and BA40, both P values <0.1) on other regions. These data are in line with the notion that the *planum temporale* is an important hub (28) for relaying speech-induced neural activity to language areas.

Leftward dominance in the language network appears to be rooted in left-hemisphere regions tuned to speech rhythms. However, motor cortex, although showing strong asymmetry at rest, failed to influence other regions. In addition, the asymmetry in Broca's area induced by watching a movie was not determined by activity in any other region at rest. These results were obtained from analyses over the complete frequency range, so we then asked whether the regions interacted with other components of the language system in speech-specific frequency bands, e.g., delta–theta (2–6 Hz) and gamma (Fig. 3D and Fig. S5; *Materials and Methods*). We found that asymmetry in the profile of activity in Broca's area was driven specifically by several lower gamma band (38–47 Hz) inputs from the auditory and somatosensory cortices, Wernicke's region, and left BA40 (Fig. 3D, blue arrows). This pattern emphasizes the integrative function of Broca's area (29) (see also the complex asymmetry profile in Broca's region in Fig. S4) and implies that its neural computations occur at specific timescales that include at least low gamma frequencies. It is not yet clear how to relate this timescale to the function of Broca's region in speech and language subroutines, but if Broca's region is involved in a number of them, as has been suggested empirically (30), local processing, reflected in gamma band activity is neurophysiologically plausible and unsurprising.

These additional analyses also showed that the *intrinsic* asymmetry (i.e., at rest) in the delta–theta frequency bands found in hand motor cortex predicted that found in auditory and somatosensory cortices during movie viewing (Fig. 3D, green arrows). This frequency band characterizes dominant hand movements that accompany periodic jaw and lip movements when articulating syllables. They can be meaningful in their own right and are functionally linked to oral communication (31). Our data suggest that input from motor hand and lip areas, directly or via the somatosensory cortex, may contribute to speech parsing at syllabic rates by auditory cortex. This interpretation is supported by recent findings showing a facilitation of speech perception when the motor lip area is stimulated by transcranial magnetic stimulation (TMS) (32), and also by electrophysiological data in monkeys showing that an input from the somatosensory cortex shapes the response of the auditory cortex to sounds by phase-resetting ongoing oscillations (33). That intrinsic left dominance in motor areas at syllabic rates predicts auditory and somatosensory left dominance during a movie illustrates the idea that sensing is an active process that is constrained by motor routines (34). This does not imply that the motor cortex is causally indispensable to speech perception, but that it may, much like the visual system in perception, provide cross-modal synchronization cues subtended by delta–theta phase modulation that are useful to speech processing (35, 36). Understanding the computational steps that involve delta (~1–3 Hz) and theta (~5–7 Hz) as a separate (19) or common (36) machinery is an important and open issue. We did not detect propagation of asymmetry from the motor tongue area to auditory cortex in the range of frequencies corresponding to tongue movements and phonemic timescales (low gamma frequencies). This negative finding is consistent with the view that the motor cortex does not account for left auditory cortex tuning to phoneme-associated frequencies, but suggests mutual tuning of auditory and motor cortices, perhaps throughout adaptive motor and language development.

Discussion

Our online concurrent EEG and BOLD fMRI data suggest that leftward asymmetry in language processing originates in auditory, somatosensory (37), articulatory motor, and inferior parietal cortices. All four regions show a stronger intrinsic expression of specific oscillations that can serve speech parsing (38) in the left than in the right hemisphere. Delta–theta and gamma cortical rhythms can be found in many brain regions and are involved in a broad range of cognitive operations (39, 40). However, our data show that within the studied regions, delta–theta and gamma asymmetric expression is confined to the language system, i.e., is absent in (motor and visual) control regions, suggesting that these rhythms play a specific role in speech processing. It is possible that throughout evolution, the human brain has developed a communication signal adapted to the cortical oscillatory machinery present in sensory and motor cortices, and has exploited incidental cortical asymmetry (4) to implement parallel handling of linguistic and nonlinguistic material (1). That the oscillatory machinery has been locally reinforced by speech processing is also supported by recent data showing that the topography of gamma and delta–theta rhythms overlaps more with neural speech perception and production than with other cognitive systems (12).

Our data show that asymmetric expression of speech-related rhythms found in the articulatory motor areas extends to the motor hand area and interacts with auditory left dominance at the syllabic, but not the phonemic timescale. *Inherent* auditory–motor tuning at the syllabic rate and *acquired* tuning at the phonemic rate are also compatible with two recognized stages of language development in infants; an early stage with production of syllables that does not depend on hearing (also observed in deaf babies) (41), followed by a later stage in which infants match their phonemic production to what they hear in caregiver speech (42). This finding is hence compatible with the observation that syllabic “packaging” is universal and perhaps innately specified, while a phonemic repertoire is acquired over the course of development in specific linguistic contexts (43). From phylo- and ontogenetic perspectives, our findings support an evolutionary scheme in which spoken language arose from the combination of syllable-like vocalizations with hand gestures (10). Whereas this scenario appears hardwired in the human brain, auditory–motor interactions underlying the evolution of phonemic complexity in speech are not. Phonemic complexity probably results from acquired tuning of articulatory performance to fast integration properties of left auditory cortex during maturation. An important further step will be to assess how this later stage relates to the recent evolution of FOXP2 (44), which influences fine articulatory processes and thus may have orchestrated the capacity to fine-tune for motor–auditory integration.

Finally, we show that speech parsing oscillatory machinery is not intrinsically asymmetric in the posterior superior temporal cortex, although Wernicke's area typically responds more specifically to speech than its right homolog (28). Our data demonstrate that Wernicke's area inherits speech-specific integration properties from nearby left auditory and orofacial somatosensory cortices when speech is heard, which is a key argument in a scenario where asymmetry originates in mutual tuning across primary cortices. Likewise, Broca's area, which is critical for speech production, expresses stronger gamma oscillations than its right homolog during automatic speech processing, under the influence of “posterior” regions, i.e., Wernicke's area, A1, S2, and BA40. These data support previous studies showing that Broca's area is not asymmetrically involved in nonlinguistic tasks and hence not specific to language (45), even though recent empirical work suggest that it carries out essential computations in hierarchical language processing (30). As functional selection of different subroutines (within one structurally connected system) is one of the possible functions of neuronal gamma-band synchronization (39), our

study could reflect that the hierarchical selection of language-specific subroutines in Broca's area is in part controlled by posterior language regions.

Materials and Methods

Subjects, Methods, and Data Acquisition. Sixteen right-handed, healthy male volunteers (age range, 19–29; written informed consent) with (corrected to) normal vision and audition, and no history of neurological or psychiatric illness, underwent simultaneous EEG and BOLD fMRI to explore temporal correlations in specific regions between the amount of synaptic activity driving the hemodynamic BOLD signal and power at different EEG frequency bands (46, 47) (see also *SI Discussion 1*). Only male subjects were used to minimize subject-based variance of no interest (48) as possible sex differences were not a subject of this study. They wore ear defenders and earplugs to attenuate scanner noise and were requested to stay awake and to avoid moving.

Subjects were either asked to rest with eyes closed or to watch a movie (*Movie S1*) for 10 min each. Data were acquired in three sessions, as follows: session 1, rest; sessions 2 and 3, movie followed by rest.

The three sessions yielded 1,560 echoplanar fMRI image volumes (Tim-Trio; Siemens, 40 transverse slices, voxel size = $3 \times 3 \times 3$ mm³; repetition time = 2,000 ms; echo time = 50 ms; field of view = 192) and continuous EEG data recorded at 5 kHz from 62 scalp sites (EasyCap electrode cap) using MR-compatible amplifiers (BrainAmp MR and Brain Vision Recorder software; BrainProducts). Two additional electrodes (electrooculograph, EOG and electrocardiograph, ECG) were placed under the right eye and on the collarbone. Impedances were kept under 10 k Ω and EEG was time-locked with the scanner clock, which further reduced artifacts and resulted in higher EEG quality in the gamma band (49). Additionally, an eye-tracking system allowed for online monitoring of pupil movements during the movie, ensuring an attentive watching in all subjects. A 7-min anatomical T1-weighted magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo sequence (176 slices, field of view = 256, voxel size = $1 \times 1 \times 1$ mm) was acquired at the end of scanning.

fMRI and EEG Preprocessing. We used statistical parametric mapping (SPM5; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk) for fMRI standard preprocessing, which first involved realignment of each subject's functional images and coregistration with structural images. Structural images were segmented and spatially normalized using the unified segmentation/normalization approach implemented in SPM5. Segmentation made territory delineation easier. Scans from different subjects were spatially normalized on the basis of their corresponding normalized structural image and finally spatially smoothed with a 10-mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel to compensate for residual variability after spatial normalization.

EEGlab v.7 (scn.ucsd.edu/eeeglab) and the FMRIB plug-in (users.fmrib.ox.ac.uk/~rami/fmribplugin) were used on EEG data for gradient and pulse artifact subtraction. In two subjects, one of three rest sessions was excluded due to poor EEG quality, and another subject was completely excluded. The EEG data were downsampled to 250 Hz, and low-passed filtered at 75 Hz.

Cortical Territory Delineation. We used the SPM Anatomy Toolbox v.1.5 to delineate 16 different cortical territories on the basis of probabilistic cytoarchitectonic maps, for each hemisphere. We sampled them within the language network including the *primary auditory cortex A1* (BA41: territories Te1.0, Te1.1, and Te1.2, Fig. 1A), the *planum temporale* (*Wernicke's* region: Te3), the ventral prefrontal cortex (*Broca's* region: BA44 and BA45), the parietal operculum/secondary *somatosensory cortex S2* (OP1 to OP4), and the rostral inferior parietal cortex *BA40* (PFop, PFt, PF, PFm, and PFcm). We included the secondary visual cortex (BA18) as a control region.

As functional areas corresponding to articulatory and nonarticulatory primary *motor* regions are all located within a single cytoarchitectonic territory (BA4p), we used spatial coordinates resulting from functional MRI studies of tongue, hand, foot (50), and lip (51) movements. Using MarsBaR v.0.41 toolbox, we created, for each left and right area, a sphere with a 5-mm radius centered on the literature-defined coordinates.

These territories and spheres were used as masks to extract, for each subject, their associated BOLD time courses (averaged across all respective voxels) over the entire scanning period, using MarsBaR.

Time-Frequency Analysis. A time-frequency wavelet transform using in-house Fast_tf v.4.5 software was applied at the frontocentral electrode (equidistant to both hemispheres) referenced to the mean of the two occipital electrodes (i.e., most distant position), using a family of complex Morlet wavelets, re-

sulting in an estimate of oscillatory power at each time sample, from 1 to 72 Hz in steps of 1 Hz. Importantly, the time-frequency resolution of the wavelets was frequency dependent, so we applied a different wavelet factor for low and high frequencies: 1–20 Hz, $m = 10$; 21–72 Hz, $m = 30$. Data were further downsampled at 8 Hz (sliding average of 33%), centered to the mean for each frequency band, convolved with the hemodynamic response function, and further downsampled to match the fMRI repetition time.

Territory-Based Correlation Analysis with the EEG Power Spectrum. For each sampled area (20 territories \times 2 hemispheres) the BOLD time course was correlated with each EEG power fluctuation across the spectrum of 1–72 Hz, after concatenation of the 3-rest or 2-movie sessions. Covariates of no interest corresponding to head-motion parameters were included in each model (using partial correlations). Resulting correlation values were Fisher Z-transformed, allowing standard statistics on a near Gaussian population to be performed. Of note, correlation values were obtained between the global EEG time course and the BOLD time course of small anatomofunctional areas, resulting in rather small but reproducible values. We interpret a stronger correlation as a stronger coupling between oscillatory activity and BOLD response, i.e., a stronger contribution of the oscillatory activity to regional synaptic activity.

Statistical Analyses. We assessed hemispheric differences by computing the difference between the correlations coefficients of left and right homotopic areas, for each 72-frequency band, each 20-territory, each 2-condition (rest or movie), and each 15-subject. This difference is referred to as "asymmetry index." Preliminary observations showed that the different territories of S2 (4) and BA40 (5) had similar profiles of asymmetry. We subsequently only studied in detail one territory for each of these two regions, with the criteria that it should express the most representative asymmetry profile of its own group and be part of the functionally relevant language network. Accordingly, we selected OP4, which contained somatosensory/proprioceptive representations of speech sounds (23), and Pft involved in linguistic sensorimotor transformation (24).

One-sample t tests were performed for each remaining 13-territory, within the delta-theta 2- to 6-Hz, low gamma 38- to 47-Hz, and high gamma 56- to 72-Hz bands. These bands were chosen because they correspond to the typical pattern of asymmetry (with left hemispheric positive correlation coefficients) as observed in Te1.1 (Fig. 1B). Our statistical approach was therefore a mass univariate one, as the different frequency bands of interest corresponded to different Gaussian filters, and the 13 territories corresponded to nonoverlapping voxels. P values <0.05 uncorrected were then considered significant and are reported in Figs. 1 and 4 and Fig. S4.

To obtain a single signature of the asymmetry profile in each 13-territories within each double condition, we computed the mean asymmetry index over the whole spectrum (1–72 Hz). Significant hemispheric asymmetries were tested on the mean correlation coefficients by repeated-measures ANOVA (factors: territory, 13 levels; condition, 2 levels; and hemisphere, 2 levels), which showed significant main effects of interest [hemisphere: $F(1,15) = 6.41$, $P = 0.02$; territory \times condition \times hemisphere: $F(12,180) = 2.22$, $P = 0.01$], allowing post hoc t tests to be performed. Significant differences between conditions were tested on the mean asymmetry indexes by repeated-measures ANOVA (factors: territory, 13 levels; condition, 2 levels), which showed significant main effects of interest [condition: $F(1,15) = 5.46$, $P = 0.03$; territory \times condition: $F(12,180) = 2.22$, $P = 0.01$], allowing for computation of post hoc t tests. $P < 0.05$ at the post hoc (Fisher's least significant difference, LSD) comparison were considered significant. These values are reported in Figs. 2 and 3 B and D. In Fig. 3 we pooled together the territories according to their functional relevance (ex: A1, S2, Broca) and reported the value of the strongest asymmetric territory.

Finally, to confirm that the different territories of S2 or BA40 had similar asymmetry profiles, we performed two (region dependent) repeated-measures ANOVAs on the global asymmetry indexes (factors: territory, 4 or 5 levels; condition, 2 levels) and found no significant main effects in either case (all F values <2.31 ; all P values >0.15).

Correlation Analysis Between the Asymmetry Indexes of Different Territories.

We examined the degree of similarity in the asymmetry profile across all sampled territories (*SI Discussion 3*). As post hoc comparisons (Fig. 2) showed no significant global asymmetry during rest or movie in the two control territories (motor foot and visual BA18), we excluded them from subsequent analyses. For each 15-subject, each 18-territory, and each 2-condition, we normalized the asymmetry profile values. We used the asymmetry profile values over either the whole spectrum or the 2- to 6-Hz, 38- to 47-Hz, or 56- to 72-Hz bands. Pearson's cross-correlations were computed for each

15-subject across the 36 vectors (18 territories and 2 conditions). Cross-correlation matrices of each 15-subject were then averaged. Fig. 3A and Fig. S5A represent Pearson's cross-correlation matrices computed between the whole spectrum asymmetry profiles of each 18-territory during rest and movie, respectively. Fig. 3C shows Pearson's cross-correlation matrix of the 18 territories (whole spectrum asymmetry) computed between rest and movie conditions (see the schematic in Fig. 3D). This matrix can be interpreted in a directional way, as we hypothesize that the resting state profile determines lateralization of the language network during the movie. Fig. S5 B–D represents similar matrices, computed over the 2- to 6-Hz, 38- to 47-Hz, and 56- to 72-Hz bands, respectively.

In a second-level analysis, one-sample *t* tests were performed across subjects to test for significant correlations. As within-condition asymmetry profiles of the different territories were highly correlated (they belonged to the same dataset) we applied conservative statistics, considering *P* values <0.01 (corrected). A summary of these statistics are reported in Fig. 3B. Similarly Pearson's cross-correlations were also computed to assess the influence of resting

state over movie. As these correlations were performed across two distinct datasets, we used more lenient statistical criteria. Note that we do not compare the two cross-correlation analyses. For cross-correlation matrices between rest and movie (whole spectrum, 2- to 6-Hz, 38- to 47-Hz, and 56- to 72-Hz bands), results were thresholded at *P* values <0.05 and reported in Fig. 3D. We then further lowered this statistical threshold to verify the absence of any trend across motor and auditory cortices. In Fig. 3B and D the territories corresponding to one functional area were pooled together to facilitate visualization (i.e., A1, S2, Broca).

ACKNOWLEDGMENTS. We thank C. A. Kell, E. Koechlin, F. Ramus, and L. H. Arnal for critical discussions and reading of the manuscript and L. Hugueville, E. Bertasi, J. Martinerie, and L. Garnerio for technical help with simultaneous EEG/fMRI record. This work was funded by the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), the Agence Nationale pour la Recherche (ANR), the Fondation Bettencourt-Schueller, the European Commission (ERC), and the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM).

- Zatorre RJ, Gandour JT (2008) Neural specializations for speech and pitch: Moving beyond the dichotomies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:1087–1104.
- Bailey WJ, Yang S (2002) Hearing asymmetry and auditory acuity in the Australian bushcricket *Requena verticalis* (Listroscelidinae; Tettigoniidae; Orthoptera). *J Exp Biol* 205:2935–2942.
- Voss HU, et al. (2007) Functional MRI of the zebra finch brain during song stimulation suggests a lateralized response topography. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10667–10672.
- Corballis MC (2009) The evolution and genetics of cerebral asymmetry. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:867–879.
- Meguerditchian A, Vauclair J (2009) Contrast of hand preferences between communicative gestures and non-communicative actions in baboons: Implications for the origins of hemispheric specialization for language. *Brain Lang* 108:167–174.
- Poeppl D (2003) The analysis of speech in different temporal integration windows: Cerebral lateralization as 'asymmetric sampling in time.' *Speech Commun* 41:245–255.
- Corballis MC (2003) From mouth to hand: Gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *Behav Brain Sci* 26:199–208; discussion 208–260.
- Corballis MC (2009) Language as gesture. *Hum Mov Sci* 28:556–565.
- Hamdy S, et al. (1996) The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease. *Nat Med* 2:1217–1224.
- Gentilucci M, Corballis MC (2006) From manual gesture to speech: A gradual transition. *Neurosci Biobehav Rev* 30:949–960.
- Schenker NM, et al. (2010) Broca's area homologue in chimpanzees (*Pan troglodytes*): Probabilistic mapping, asymmetry, and comparison to humans. *Cereb Cortex* 20:730–742.
- Giraud AL, et al. (2007) Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron* 56:1127–1134.
- Boemio A, Fromm S, Braun A, Poeppel D (2005) Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci* 8:389–395.
- Abrams DA, Nicol T, Zecker S, Kraus N (2008) Right-hemisphere auditory cortex is dominant for coding syllable patterns in speech. *J Neurosci* 28:3958–3965.
- Telkemeyer S, et al. (2009) Sensitivity of newborn auditory cortex to the temporal structure of sounds. *J Neurosci* 29:14726–14733.
- Shamir M, Ghizta O, Epstein S, Kopell N (2009) Representation of time-varying stimuli by a network exhibiting oscillations on a faster time scale. *PLoS Comput Biol* 5:e1000370.
- Schroeder CE, Lakatos P, Kajikawa Y, Partan S, Puce A (2008) Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn Sci* 12:106–113.
- Canolty RT, et al. (2006) High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313:1626–1628.
- Lakatos P, et al. (2005) An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol* 94:1904–1911.
- MacNeilage PF, Davis BL (2001) Motor mechanisms in speech ontogeny: Phylogenetic, neurobiological and linguistic implications. *Curr Opin Neurobiol* 11:696–700.
- Nir Y, et al. (2007) Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP, and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Curr Biol* 17:1275–1285.
- Hasson U, Malach R, Heeger DJ (2010) Reliability of cortical activity during natural stimulation. *Trends Cogn Sci* 14:40–48.
- Guenther FH, Ghosh SS, Tourville JA (2006) Neural modeling and imaging of the cortical interactions underlying syllable production. *Brain Lang* 96:280–301.
- Hickok G, Poeppel D (2007) The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8:393–402.
- Duffau H (2008) The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* 46:927–934.
- Honey CJ, Thivierge JP, Sporns O (2010) Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage* 52:766–776.
- Skipper JI, Nusbaum HC, Small SL (2005) Listening to talking faces: Motor cortical activation during speech perception. *Neuroimage* 25:76–89.
- Griffiths TD, Warren JD (2002) The planum temporale as a computational hub. *Trends Neurosci* 25:348–353.
- Hagoort P (2005) On Broca, brain, and binding: A new framework. *Trends Cogn Sci* 9:416–423.
- Sahin NT, Pinker S, Cash SS, Schomer D, Halgren E (2009) Sequential processing of lexical, grammatical, and phonological information within Broca's area. *Science* 326:445–449.
- Skipper JI, Goldin-Meadow S, Nusbaum HC, Small SL (2009) Gestures orchestrate brain networks for language understanding. *Curr Biol* 19:661–667.
- D'Ausilio A, et al. (2009) The motor somatotopy of speech perception. *Curr Biol* 19:381–385.
- Lakatos P, Chen CM, O'Connell MN, Mills A, Schroeder CE (2007) Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron* 53:279–292.
- Schroeder CE, Wilson DA, Radman T, Scharfman H, Lakatos P (2010) Dynamics of Active Sensing and perceptual selection. *Curr Opin Neurobiol* 20:172–176.
- Arnal LH, Morillon B, Kell CA, Giraud AL (2009) Dual neural routing of visual facilitation in speech processing. *J Neurosci* 29:13445–13453.
- Luo H, Liu Z, Poeppel D (2010) Auditory cortex tracks both auditory and visual stimulus dynamics using low-frequency neuronal phase modulation. *PLoS Biol* 8:e1000445.
- Kell CA, Morillon B, Kouneiher F, Giraud AL (2010) Lateralization of speech production starts in sensory cortices—A possible sensory origin of cerebral left dominance for speech. *Cereb Cortex*, 10.1093/cercor/bhq167.
- Ghizta O, Greenberg S (2009) On the possible role of brain rhythms in speech perception: Intelligibility of time-compressed speech with periodic and aperiodic insertions of silence. *Phonetica* 66:113–126.
- Fries P (2009) Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci* 32:209–224.
- Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR (2001) Theta returns. *Curr Opin Neurobiol* 11:739–744.
- Petitto LA, Marentette PF (1991) Babbling in the manual mode: Evidence for the ontogeny of language. *Science* 251:1493–1496.
- Kuhl PK (2004) Early language acquisition: Cracking the speech code. *Nat Rev Neurosci* 5:831–843.
- Cutler A, Demuth K, McQueen JM (2002) Universality versus language-specificity in listening to running speech. *Psychol Sci* 13:258–262.
- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Copp A, Mishkin M (2005) FOXP2 and the neuroanatomy of speech and language. *Nat Rev Neurosci* 6:131–138.
- Koechlin E, Jubault T (2006) Broca's area and the hierarchical organization of human behavior. *Neuron* 50:963–974.
- Laufs H, Daunizeau J, Carmichael DW, Kleinschmidt A (2008) Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 40:515–528.
- Sadaghiani S, et al. (2010) Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: A simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 30:10243–10250.
- Sommer IE, Aleman A, Bouma A, Kahn RS (2004) Do women really have more bilateral language representation than men? A meta-analysis of functional imaging studies. *Brain* 127:1845–1852.
- Mandelkow H, Halder P, Boesiger P, Brandeis D (2006) Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *Neuroimage* 32:1120–1126.
- Stippich C, Ochsman H, Sartor K (2002) Somatotopic mapping of the human primary sensorimotor cortex during motor imagery and motor execution by functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 331:50–54.
- Fukunaga A, et al. (2009) The possibility of left dominant activation of the sensorimotor cortex during lip protrusion in men. *Brain Topogr* 22:109–118.

Supporting Information

Morillon et al. 10.1073/pnas.1007189107

SI Results

To address the potential criticism that the rhythms observed “at rest” could be driven by the functional magnetic resonance imaging (fMRI) scanner noise, we used two approaches: (i) we performed a spectrotemporal analysis of the scanner noise, and (ii) we performed a similar study using magnetoencephalography (MEG), a silent recording tool.

Scanner Noise Analysis. The scanner produced a constant auditory signal during data acquisition, corresponding roughly to white noise (0–6 kHz) modulated at the repetition time rate, with a second major modulation corresponding to the number of slices per volume (20 Hz). Scanner noise processing by auditory cortex unlikely accounts for our findings, because (i) only the (weak) second and third harmonics of slice-per-volume–related noise overlap with our bands of interest; (ii) this overlap corresponds only to a small part of the gamma (38–47 Hz and 56–72 Hz) bands of interest; and (iii) scanner noise is constant over the entire recording period and hence cannot drive fluctuations in EEG power, which are correlated with the blood oxygen level-dependent (BOLD) time series.

Control Magnetoencephalography (MEG) Experiment. Twenty healthy volunteers (age range, 20–31; 10 males; 5 left-handed; written informed consent) underwent this experiment. Two 5-min sessions of eyes-closed resting state yielded continuous MEG data recorded with a whole-head MEG system (Omega 151, CTF Systems), with 151 axial gradiometers over the scalp, at a sampling rate of 1,250 Hz and low-pass filtered online at 300 Hz. Data analysis was performed using in-house Fast_{tf} v.4.5 software. An electrode was used to monitor cardiac activity and we eliminated related artifacts by using a heartbeat trace matched filter.

Analysis was conducted on six auditory sensors (three for each hemisphere), selected according to an additional auditory task, during which subjects listened to an amplitude-modulated white noise stimulus. For each hemisphere we selected those three spatially contiguous channels showing the strongest evoked response. Time frequency analyses were then performed on the resting state data. This analysis was strictly similar to the one described in *Materials and Methods* for the EEG data. For each channel, after downsampling to 250 Hz, we performed a Morlet wavelet transform, resulting in an estimate of oscillatory power at each time sample, from 1 to 72 Hz (1–20 Hz, step = 0.5 Hz, $m = 10$; 21–72 Hz, step = 1 Hz, $m = 30$). For each session and each hemisphere, we first averaged the power between the three channels and then averaged the resulting power in time and log-transformed it. For each subject, we compared hemispheres, using a Z -transformation of the mean power of each hemisphere and calculated the differences between left and right power. For each frequency, a one-sample t test was performed across all subjects. P values <0.05 uncorrected were considered significant and are reported in Fig. S1. Contiguous significantly asymmetric frequencies were grouped under the same gray areas to facilitate visualization (6.5–7 Hz, 39–46 Hz, and 69–70 Hz).

As half of the participants were female we tested for possible sex-dependent lateralization effects over each frequency of interest (significantly asymmetric) by performing two-sample t tests. Over the 12 frequencies tested, only 2 of them showed a significant sex effect with significantly more lateralization for men than women (40 Hz: $t = 2.14$, $P = 0.046$; 45 Hz: $t = 2.25$, $P = 0.037$).

A significant left dominance was observed over the same three frequency bands as those identified using the EEG/fMRI

combined approach (Fig. S1). Using temporal sensors, MEG additionally revealed a nonsignificant effect in the beta band (13.5–15 Hz: all t values >1.76 , all P values <0.1) that was not present in the auditory cortex when measured with EEG/fMRI, but in the close-by motor cortex. This comparison between techniques demonstrates (i) the validity of the EEG/fMRI combined approach to test the asymmetric sampling in time (AST) hypothesis and (ii) that the topographical precision reached by combining EEG and fMRI is higher than with MEG, and therefore more appropriate to address the origin of cortical asymmetries for speech and language.

SI Discussion

SI Discussion 1: Interpreting EEG/fMRI Correlations. The rationale of our study was to assess how under different functional contexts (rest and movie) regional neuronal activity fluctuations (as indexed by the fMRI signal) translate into spectral properties of neural activity (as indexed by oscillation frequencies in concomitantly recorded EEG). Neither technique nor any other single modality could provide this spatiotemporal information. The interpretation of our results assumes that a positive correlation between time courses of local fMRI signal and power in a given frequency band indicates that an increase of neural activity in a given region reflects increased local oscillations at this frequency band (1). It follows that the asymmetry index indicates for a given frequency band whether this correlation differs between homologous regions in the two hemispheres, i.e., *whether in case of neuronal activity increases, this region's neuronal populations are more inclined to manifest an oscillation frequency in one hemisphere than in the other*. According to the AST theory (2), asymmetric expression of gamma and theta oscillatory activity is the basis of the left hemisphere speech processing advantage.

SI Discussion 2: Lateralization of Delta–Theta Activity. AST postulates that acoustic parsing should involve auditory sampling roughly at delta–theta rates preferentially in right auditory cortex and roughly at gamma rates in left auditory cortex. We therefore assumed that there should be more delta–theta activity in the right auditory cortex than in the left. We showed in a previous publication a partial hemispheric dissociation between intrinsic expression of delta–theta and gamma activity (3). However, with the region of interest approach presented here, we only confirmed significant left-dominant expression of gamma rhythm in Te1.1, whereas delta–theta activity showed a trend for left dominance in this area. In our previous experiment (3), we observed delta–theta dominance in right Te1.2. Here, we also observed a marginal right dominance in the delta–theta band in Te1.2. The current results thus suggest that whereas intrinsic gamma activity appears reduced in the right auditory cortex, delta–theta activity is expressed on both sides at slightly different locations. Also note that during linguistic processing, whereas delta–theta (2–6 Hz) activity remained globally left dominant in auditory cortex, delta (2–3 Hz) rhythm became right dominant ($P = 0.006$, t test on Te1.2). The topographically less precise MEG results also suggest right dominance for delta activity.

SI Discussion 3: Correlations Between Asymmetry Indexes Across Different Territories. We consider the pattern of asymmetry indices across the entire spectrum to provide a specific functional response property for the regions under investigation. By computing correlations of these asymmetry spectra we can then assess the similarity of this property for various regions under the same (rest–rest) or different (rest–movie) contexts. Accordingly, the

rest–rest correlations of the asymmetry spectra (Fig. 3*A* and *B*) assess to which extent this response property is shared across all sampled territories. As each correlation measure in the left hemisphere (normalized by the homolog right region) is based on the temporal similarity of EEG power and BOLD signal fluctuations, this index can be related to functional connectivity in the classical sense (4). The rest–movie correlations then test whether regional spectra in one context (rest) do or do not predict other regions' spectra in another context (movie). We assume that one region can only adopt a functional property from another region as a spectral correlation through “functional connectivity” (even if this effect may result from indirect anatomical connections). Note that this concept is distinct from the classical idea of functional connectivity, as it is not derived from direct measures of temporal activity comodulation.

Fig. 3*B* represents the rest–rest correlation model based on the whole spectrum asymmetry profiles of each 18-territory at rest. Checking the correlation models at rest computed over 2- to 6-Hz, 38- to 47-Hz, and 56- to 72-Hz band data points, only three correlations survived the significance criteria (P values <0.01 , Bonferroni corrected for multiple comparisons). S2 was significantly correlated with tongue and lip in the 2- to 6-Hz band. This can be interpreted as the presence of slow frequency rhythms at rest in the sensory–motor regions. Moreover, A1 significantly correlated with Wernicke's area in the 56- to 72-Hz band. Of note, cross-correlation analyses between rest and movie indicated that A1 and Broca's area influenced each other in the 56- to 72-Hz band (Fig. 3*D*). The propagation of high gamma activity to non-lateralized language areas seemed to most strongly rely on A1.

Whereas the effects that are indicated with arrows on Fig. 3*D* are directional, we cannot be certain that all of them correspond to existing anatomical pathways (4). Nor can we be sure that we detect all possible pathways. In particular, the connectivity from hand motor cortex to A1 is poorly documented. Our results do not stipulate which mechanisms are involved in the induction of oscillatory activity from one region to the other.

SI Discussion 4: Discontinuity of the Two Gamma Domains. The presence of two distinct gamma bands in our results was not predicted by the original theory (2). These two bands were separated by a notch at 50 Hz. As 50 Hz corresponds to the electrical AC frequency in France, these two gamma bands could be functionally indistinct. However, cross-correlations analyses between rest and movie in these two bands (Fig. 3*D*) showed distinct functional patterns, suggesting they play different roles in language asymmetry.

Although two distinct auditory sampling rates in the gamma range were not explicitly postulated by the multiple timescale theory of speech processing (2), they are implicated by recent psychophysical data showing that speech comprehension is restored by inserting periods of silence in unintelligible compressed speech (5). A model proposed to account for these data (TEMPO) assumes that two oscillatory rates are involved in phonemic parsing: a faster one that confers the model its coding capacity (number of bits per phonemic unit) (6) and a slower one ensuring the rate at which the output code is matched with a phonemic “template.” Our findings are thus consistent with a double window of integration for phonemic parsing.

SI Materials and Methods

fMRI Standard Analysis. A general linear model was applied to the fMRI data using SPM5, with the movie condition modeled as a 10-min boxcar function and convolved with a classical hemodynamic response function, whereas the rest condition corresponded to the implicit baseline. The six head-motion parameters together with their first and second derivatives were entered as nuisance covariates of no interest. Contrast images corresponding to the main effect of the movie were created for each subject and entered into a second level one-sample t test (cluster level correction for multiple comparisons, $P < 0.05$; cluster extent >20). Maps were rendered onto an inflated canonical average brain (Fig. S2; FreeSurfer, CorTechs Labs, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>).

1. Laufs H, et al. (2003) Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:11053–11058.
2. Poeppel D (2003) The analysis of speech in different temporal integration windows: Cerebral lateralization as asymmetric sampling in time. *Speech Commun* 41: 245–255.
3. Giraud AL, et al. (2007) Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron* 56:1127–1134.
4. Honey CJ, Thivierge JP, Sporns O (2010) Can structure predict function in the human brain? *Neuroimage* 52:766–776.
5. Ghitza O, Greenberg S (2009) On the possible role of brain rhythms in speech perception: Intelligibility of time-compressed speech with periodic and aperiodic insertions of silence. *Phonetica* 66:113–126.
6. Shamir M, Ghitza O, Epstein S, Kopell N (2009) Representation of time-varying stimuli by a network exhibiting oscillations on a faster time scale. *PLOS Comput Biol* 5: e1000370.

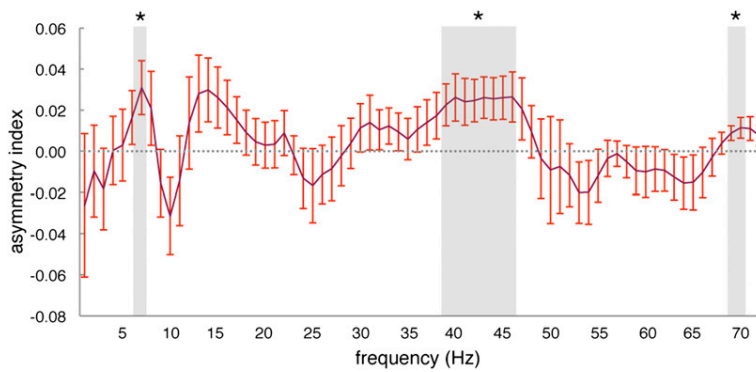


Fig. S1. Magnetoencephalography results. Asymmetry index (1–72 Hz; mean \pm SEM) over auditory channels. Positive values correspond to left dominance, and frequencies showing significant asymmetries are highlighted in gray ($*P < 0.05$, uncorrected). Note that within those frequencies male subjects were significantly more lateralized than females at 40 and 45 Hz.

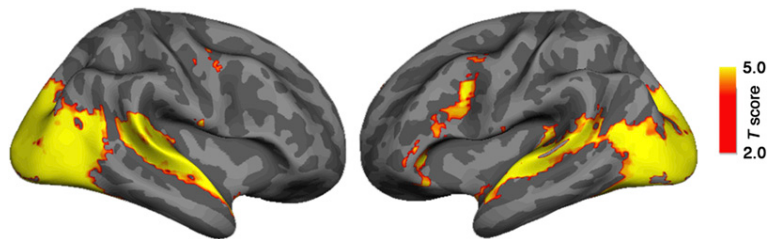


Fig. S2. Surface rendering of the movie condition (compared with rest) thresholded at $P < 0.05$, cluster corrected for multiple comparisons.

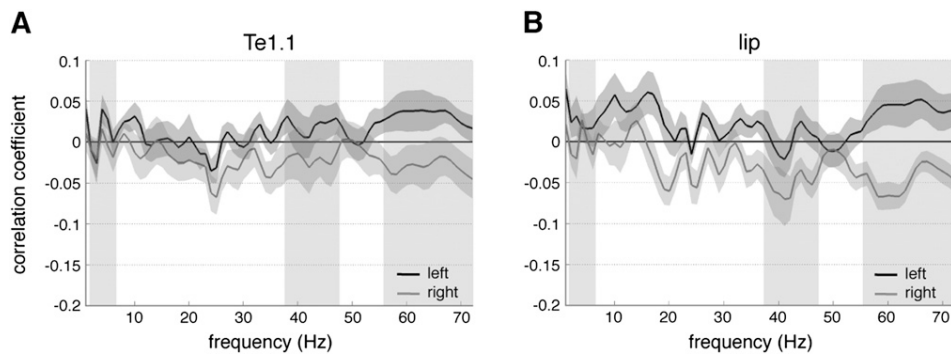


Fig. S3. Correlation coefficients during movie between each EEG frequency band (1–72 Hz; mean \pm SEM) and left (black) or right (gray) (A) auditory Te1.1 and (B) motor lip BOLD time courses.

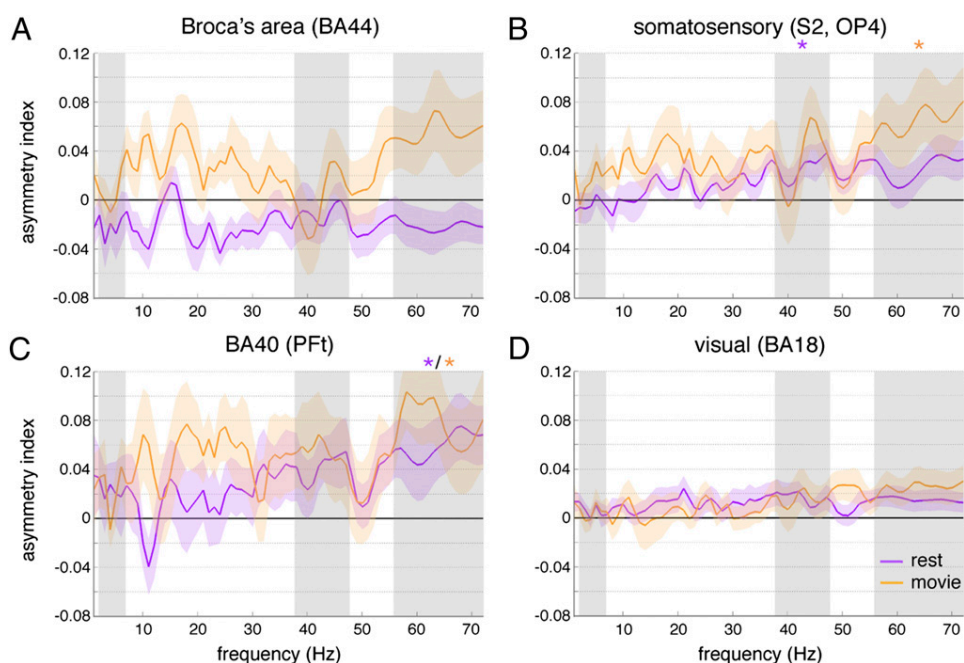


Fig. S4. Asymmetry indexes (1–72 Hz; mean \pm SEM) during rest (purple) and movie (orange) in (A) prefrontal Broca's territory BA44, (B) secondary somatosensory territory OP4, (C) a territory of BA40 (PFT), and (D) the secondary visual cortex (BA18). Positive values correspond to left dominance ($*P < 0.05$, uncorrected). The three frequency bands of interest (Fig. 1) are highlighted in gray.

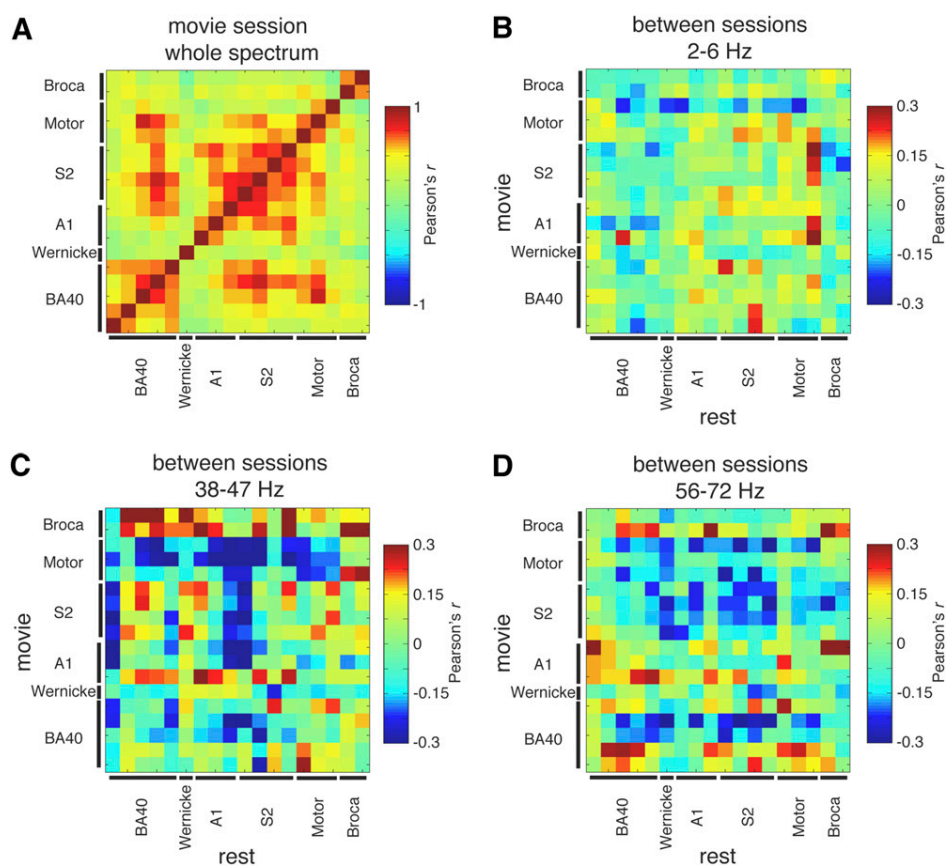


Fig. S5. Pearson's cross-correlation (r) matrices of the normalized asymmetry indexes of 18 territories: (A) computed over the whole spectrum (1–72 Hz) during movie condition; (B–D) computed between rest (horizontal axis) and movie (vertical axis) conditions, over (B) the 2–6 Hz, (C) the 38–47 Hz, and the 56–72 Hz band data points.

3. Conclusions de l'étude

3.1. Discussion générale de l'étude

Ces résultats ont d'abord confirmé que l'activité oscillatoire intrinsèque était présente de manière asymétrique dans le cortex auditif, principalement dans sa partie postéro-médiane, avec une dominance gauche spécifique de la bande gamma, ce qui est concordant avec l'AST. Un profil asymétrique latéralisé à gauche était aussi présent dans le cortex somatosensoriel secondaire, inférieur pariétal et moteur primaire. Ces régions, qui présentent entre elles des similarités dans leur pattern d'asymétrie (*i.e.* leur spectre fréquentiel), seraient des candidats susceptibles d'être à l'origine de la latéralisation gauche du langage. D'un point de vue évolutionnaire, l'asymétrie intrinsèque des aires auditives, motrices, et somatosensorielles suggère un renforcement par interactions mutuelles de ces dernières lors de la production de la parole. En effet lors de l'articulation, le mouvement des muscles qui dépend du système moteur provoque une perception somatosensorielle de ces régions, tandis que le système auditif reçoit un feed-back interne (*i.e.* la copie d'efférence) et externe (car l'on s'entend parler). Par contre, les aires de Wernicke et Broca bien que jouant un rôle spécifique lors du traitement de la parole (comparé à leurs homologues droits) ne sont pas intrinsèquement latéralisées.

L'ensemble des aires du réseau du langage était latéralisé pendant la tâche linguistique et leur profil d'asymétrie semblait refléter certaines des caractéristiques présentes dans les régions latéralisées au repos. Le profil d'asymétrie spectrale de ces régions lors de la stimulation était différent de leur profil au repos, non latéralisé, mais présentait des similitudes avec le profil de certaines des régions présentant une asymétrie inter-hémisphérique endogène, *i.e.* le cortex auditif, moteur, somatosensoriel et inférieur pariétal. Tout particulièrement, les aires de Wernicke et Broca semblent avoir acquis leurs propriétés d'intégration spécifiques via l'interaction avec d'autres régions, sensorielles auditive et tactile pour l'aire de Wernicke et de l'ensemble du réseau postérieur sensoriel et associatif pour l'aire de Broca. Cette interprétation vient du fait que le profil d'asymétrie spectrale des unes (*i.e.* Wernicke et Broca) pendant la stimulation corrélait avec le profil d'asymétrie spectrale au repos des autres. De plus l'activité de repos qui reflète l'architecture endogène de la région possède un caractère stable contrairement à celui de l'activité induite. Ainsi une directionalité peut être

conférée aux résultats de corrélation, qui sont interprétés comme reflétant l'influence d'une région sur une autre.

Une influence fréquence-spécifique a été montrée pour la bande gamma (38-47 Hz) et delta/thêta (2-6 Hz). Alors que l'aire motrice primaire de la main semblait influencer les aires sensorielles selon un rythme lent, ces dernières semblaient influencer l'aire de Broca au rythme plus élevé gamma. Ceci suggère que la cadence syllabique (~4 Hz) prendrait son origine dans le cortex moteur tandis que la fréquence phonémique (gamma) proviendrait des aires sensorielles. Les théories motrice et auditive (AST) de la latéralisation du langage pourraient être intégrées dans un modèle présentant les aires motrices et sensorielles comme jouant un rôle mutuel et complémentaire dans l'acquisition des fonctions du langage.

Cette étude a mis en exergue plusieurs interactions interrégionales, mais deux sont fréquence-spécifiques : d'une part l'interaction entre l'aire auditive et pré-motrice de Broca, d'autre part entre l'aire motrice primaire et l'aire auditive (entre autres). Bien que le manque de pouvoir dynamique lors de nos analyses ne nous permette pas de faire des conclusions fortes quant à leur rôle et mode d'action, nous pouvons tout de même avancer quelques suggestions.

3.2. Perception vs. production

Récemment une étude sur la copie d'efférence, phénomène qui permet de supprimer la réponse auditive produite par ses propres vocalisations, a mis en exergue l'implication d'une synchronie de phase entre l'aire de Broca et le cortex auditif (Chen et al., 2010). Cette synchronie de phase était présente dans la bande gamma 35-50 Hz. Ceci peut être mis en regard de notre résultat lors d'une tâche perceptive de l'influence du cortex auditif (entre autres) sur l'aire de Broca dans cette même bande fréquentielle. Une communication privilégiée pourrait être en jeu ici entre ces deux régions lors de tâches linguistiques, et la direction de l'information pourrait dépendre de la tâche effectuée, *i.e.* perceptive vs. productive, qui se refléterait par l'implication de la région pré-motrice ou sensorielle. Une augmentation d'activité dans une de ces deux régions pourrait automatiquement induire un transfert d'information vers la région cible.

3.3. Rôle des basses fréquences

Dans ce projet nous avons utilisé la variation d'énergie entre les différentes fréquences, *i.e.* le spectre fréquentiel, pour étudier comment les différentes régions interagissaient. Ceci ne nous a pas permis d'étudier spécifiquement telle ou telle fréquence. Par exemple notre résultat sur la bande delta/thêta peut être sujet à plusieurs interprétations.

D'une part il peut être lié au fait que le cortex moteur est latéralisé à gauche lors de la production de syllabes et de la mastication, mais pas lors de la respiration (Foki et al., 2007; Simonyan et al., 2009). Etant donné que les rythmes syllabique et de la mastication correspondent à la fréquence thêta (~5 Hz) et delta (~2 Hz) respectivement (le rythme respiratoire étant de ~1 Hz), nous pourrions conclure que l'effet observé dans notre étude provient principalement de ces latéralisations motrices.

D'autre part ces résultats peuvent refléter une influence du système moteur sur les systèmes sensoriels selon le mode de « *l'active sensing* » (Schroeder et al., 2010). Ce concept correspond à l'idée que notre perception est active, contrainte par des commandes motrices agissant en amont. Ces dernières peuvent donc envoyer un signal aux aires sensorielles pour les alerter de l'arrivée d'un stimulus. Ce signal n'aurait pas de contenu précis, contrairement à la copie d'efférence, et n'aurait une utilité que temporelle. Il serait donc de basse fréquence, dans la gamme delta (1-4 Hz). Cet effet n'a pas encore été documenté dans la modalité auditive, où il joue un rôle moins évident que dans la modalité visuelle par exemple. Lorsque nous observons quelque chose, nos yeux bougent constamment et nous décidons où et quand nous allons regarder. L'initiation d'une saccade est concomitante de l'arrivée d'un nouveau stimulus visuel, et le système moteur peut donc informer le système visuel du moment (mais pas du contenu) de la perception du nouveau stimulus. Cet effet correspondrait au rythme prosodique de la parole qui est de plus corrélé aux mouvements de la tête lors de production langagière (Munhall et al., 2004). Notre résultat sur l'influence motrice étant principalement associé à la localisation motrice de la main, cette deuxième interprétation est aussi valable, car la fréquence modale de la gestuelle est de l'ordre de 0.5-4.5 Hz, soit plutôt un rythme prosodique.

IV Discussion générale

1. Complémentarité des deux études

1.1. Mise en exergue des rythmes thêta ou gamma

L'équipe de Knight a récemment montré dans une étude de perception de la parole que l'activité hémisphérique gauche présentait une dynamique oscillatoire complexe impliquant notamment les rythmes gamma rapide et thêta (Canolty et al., 2007). Tandis que le premier rythme permettait de suivre la dynamique spatiotemporelle de l'activité corticale, et était associée à un traitement local et transitoire, le rythme thêta était synchronisé entre plusieurs électrodes et semblait être impliqué dans la régulation de la communication interrégionale. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'étude 1 (iEEG) qui mettent en exergue une activité thêta distribuée, sous-tendant des processus locaux impliquant l'activité gamma. Dans l'étude 2 (EEG/IRMf), cependant, nous avons mis en évidence des patterns similaires entre régions principalement dans la bande gamma. Comme décrit précédemment (section III.1.3) ceci est en partie dû au fait que la méthodologie utilisée nous permettait principalement d'étudier l'activité gamma.

Cependant il peut être intéressant de se demander ce que cette activité reflète. D'une part l'activité gamma pourrait être coordonnée via une activité thêta (nesting non montré dans cette seconde étude). Ceci peut être dû au fait que le pouvoir de discrimination des basses fréquences était faible. Notre étude était aussi basée sur une mesure d'*index d'asymétrie* qui ne prenait pas en compte l'activité présente bilatéralement. Or l'étude 1 met en avant une présence bilatérale du rythme thêta, qui ne peut être discriminé qu'avec une bonne résolution fréquentielle (5-6 vs. 8 Hz). Selon cette hypothèse l'activité gamma refléterait un traitement local qui opérerait à des fréquences similaires entre les différentes régions, comme reflété dans la similarité de leur spectre fréquentiel. Ceci indiquerait que des constantes de temps communes sous-tendent l'ensemble du traitement langagier.

D'autre part nous avons décrit qu'une interaction entre le cortex auditif et l'aire de Broca semblait se produire de façon prédominante au rythme gamma lent (~35-50 Hz) (section III.3.2). Il se peut donc que le réseau du langage soit aussi (partiellement) coordonné

directement à travers la fréquence gamma lente et que différentes bandes de fréquences permettent une interaction, voire une intégration longue distance de manière concomitante. Ce dernier point semble plausible au regard de la complexité de l'information qui est traitée, et il serait intéressant d'approfondir le rôle respectif de ces hypothétiques réseaux parallèles fréquence-spécifiques (*a contrario* d'un réseau multifréquence).

Enfin dans l'étude 2 nous avons observé une implication des régions motrices principalement dans les fréquences basses. Ce résultat soulève de nombreuses interrogations (section III.3.3). Nous pouvons néanmoins questionner le lien entre ce résultat et la description des rythmes thêta perceptifs dans les régions auditives, présentée dans l'étude 1. Dans l'étude 2 (EEG/IRMf) l'influence basse fréquence motrice observée émane principalement d'une activité latéralisée à gauche (Figure 1C&E) et est limitée à la bande 2-6 Hz, donc elle ne semble pas correspondre aux rythmes thêta observés dans l'étude 1, car ni la latéralisation, ni la fréquence ne permettent de corroborer les deux études.

Afin de mieux comprendre ces résultats il serait pertinent d'étudier directement le lien entre les aires motrices, pré-motrices (Broca) et auditives d'un point de vue oscillatoire, grâce à l'enregistrement ECoG par exemple, dans une expérience couplant des tâches perceptives et de production de parole.

1.2. Modèle de l'activité oscillatoire des cortex auditifs primaires

Sur la base de ces résultats et d'études complémentaires menées dans son équipe, Anne-Lise Giraud a proposé un modèle (Figure IV.1 1) décrivant l'activité oscillatoire dans les premières étapes de traitement cortical (correspondant aux cortex auditifs primaires) en réponse à la perception d'un signal de parole (Giraud and Poeppel, 2011a). Elle met en exergue l'importance des rythmes thêta et gamma dans la discrétisation de l'information auditive, à travers une cascade de modulations. La phase du rythme gamma du cortex auditif primaire gauche est modulée directement par le rythme phonémique acoustique et indirectement par le rythme syllabique, *via* le rythme thêta cortical dominant dans l'hémisphère droit, ce dernier point étant spéculatif (section II.3.1). Ses variations d'amplitude, correspondant aux variations du seuil d'excitabilité des neurones, définissent les

fenêtres d'échantillonnage permettant la discrétisation du signal de parole en restreignant l'activité de décharge des neurones à ces périodes. Ce modèle permet de synthétiser les apports de la neuro-anatomie, -physiologie et -computation dans un cadre commun et donne un rôle clef aux oscillations, particulièrement à la synchronie de phase, dans l'organisation temporelle du traitement du signal de parole.

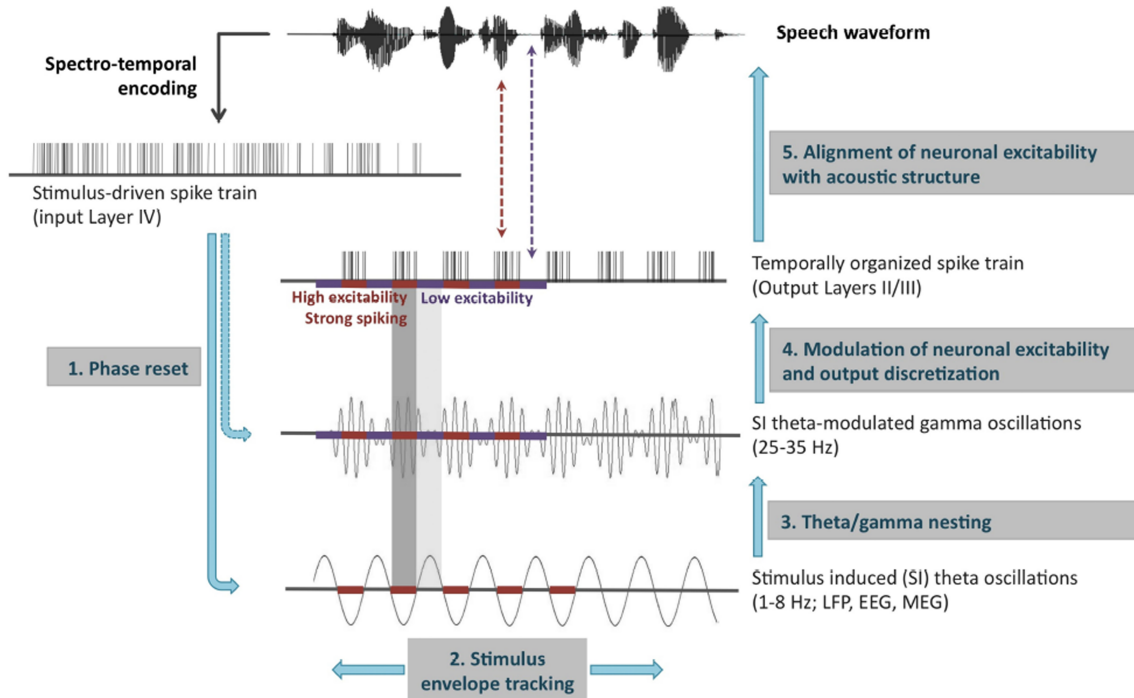


Figure IV.1 1. Rôle des oscillations dans le traitement cortical auditif précoce.

La perception du signal de parole induit (1) un réinitialisation de la phase des rythmes thêta et gamma dans les cortex auditifs primaires droit et gauche, respectivement, (2) ces derniers suivant la cadence des rythmes acoustiques syllabique et phonémique, respectivement. (3) La phase de l'activité thêta pourrait contraindre les variations d'amplitude de l'activité gamma, (4) cette dernière sous-tendant les fluctuations du seuil d'excitabilité des neurones du cortex auditif gauche. L'activité de décharge des neurones serait donc restreinte à certaines périodes, (5) dépendantes des variations temporelles de la structure acoustique, et refléteraient une discrétisation du traitement de l'information. D'après (Giraud and Poeppel, 2011a).

2. Implication pour l'AST

2.1. Corrélats anatomiques de l'asymétrie fonctionnelle

L'AST formule l'hypothèse que l'activité des cortex auditifs primaires gauche et droit est similaire et reflète de façon fidèle les caractéristiques spectro-temporelles du signal acoustique. En d'autres termes, la théorie fait l'hypothèse que le traitement sous-cortical ne dégrade pas le signal sortant de la cochlée. Elle postule donc que l'asymétrie inter-hémisphérique se développe dès la sortie du cortex primaire, dans les cortex auditifs *non primaires* (Poeppel, 2003; Poeppel et al., 2008). Ce point est sujet à controverse car le signal est traité asymétriquement dès l'étape cochléaire (Sininger and Cone-Wesson, 2004), possiblement via une influence top-down, et des différences anatomiques sont observées entre A1 gauche et droit. Ceci suggère des différences computationnelles (section I.1.3), et plusieurs études pointent du doigt le cortex primaire gauche comme foyer de la bonne résolution temporelle (section I.1.4.ii), et l'activité oscillatoire au repos dans la bande gamma semble latéralisée dans les régions primaires (section I.3.2.iii).

Plusieurs évidences expérimentales complémentaires tendent donc à indiquer que la région postéromédiane du gyrus de Heschl pourrait sous-tendre la spécificité auditive gauche à l'échantillonnage rapide qui induirait une latéralisation du traitement des aspects langagiers de la parole. Les deux études présentées dans cette thèse ont permis de confirmer cette hypothèse. Adoptant une méthodologie complémentaire elles ont toutes deux pointé la partie postéro-médiane du cortex primaire gauche comme étant le lieu de l'activité oscillatoire gamma lente, reflétant le rythme acoustique phonémique. Cette activité asymétrique était de plus très localisée et ne s'étendait même pas à l'ensemble du cortex primaire. Une précision anatomique est ainsi apportée à l'AST. Une vue consensuelle suggèrerait que les oscillations corticales présentes dans la couche superficielle du cortex primaire contribuent immédiatement au formatage du signal de sortie de ce dernier.

Dans sa théorie, Poeppel ne précise pas si les rythmes thêta et gamma, respectivement latéralisés à droite et à gauche, sont présents à des étapes similaires d'un point de vue anatomo-fonctionnel. L'étude de Giraud et collègues indiquait que le rythme thêta présentait une asymétrie dans les régions plus latérales du cortex auditif, comparé au rythme gamma

(Giraud et al., 2007). Ce résultat est en partie concordant avec celui présenté dans l'étude 1 (iEEG).

Dans l'étude 1 nous avons de plus observé que le cortex auditif gauche semblait posséder une capacité de traitement accrue par rapport à son homologue droit. Nous proposons qu'au sein des régions auditives étudiées, deux étapes aient lieu à gauche (recombinaison phonémique puis syllabique interne) contre une seule à droite (traitement syllabique). Il y aurait donc une dissociation entre l'aspect anatomique et l'aspect fonctionnel, l'architecture n'étant pas symétrique entre les deux hémisphères. Ceci met en avant la limitation, lorsque l'on désire étudier l'asymétrie inter-hémisphérique, d'opérer par une simple soustraction de l'activité des régions homologues définies sur la base de l'architecture anatomique. Enfin cette interprétation est concordante avec l'idée d'un rythme thêta maximalement présent dans le cortex auditif droit dans une région moins primaire, ou plus distribué que le rythme gamma gauche.

2.2. Résolution des fenêtres d'échantillonnage

i. Fréquence centrale

La taille des fenêtres temporelles n'est pas strictement précisée par Poeppel (Poeppel, 2003; Poeppel et al., 2008). Il indique deux échelles bien distinctes, séparées par un facteur 10 environ, correspondant à peu près aux constantes de temps du signal acoustique de parole. Une des inconnues est de savoir si la fenêtre d'échantillonnage s'adapte aux rythmes de l'entrée sensorielle. Si tel est le cas, la taille sera fonction de la vitesse de locution, de la langue parlée, etc. La fenêtre qu'il dénomme *syllabique* et qui correspond à certaines des indices linguistiques que Rosen regroupe sous le terme *prosodique* (Rosen, 1992), d'une taille de 150-300 (150-250) ms, correspond à la bande oscillatoire thêta (4-8 Hz) mais pourrait aller jusqu'à 10 Hz (Poeppel, 2003). Il serait intéressant de connaître l'étendue de sa possible implication dans l'analyse d'aspects *secondaires* du langage (*e.g.* reconnaissance du locuteur, prosodie) ou du contenu langagier (directement au niveau syllabique), dépendante des demandes attentionnelles ou d'autres facteurs environnementaux (internes ou externes). La fenêtre *segmentale* est encore plus floue. Sa fréquence centrale est définie par Poeppel à 20 ou

40 Hz et pourrait dépendre d'une fenêtre d'une taille de 20 à 80 ms (entre 12 et 50 Hz), correspondant à la bande du gamma lent, voire du béta.

Les analyses présentées dans l'étude 1 avaient une bonne résolution fréquentielle et étaient concordantes avec les estimations décrites ci-dessus. Le cortex auditif droit présentait une activité intrinsèque à 5-6 Hz, ce qui correspond à la fréquence syllabique moyenne (Greenberg, 1998). L'activité induite dans le cortex primaire gauche semblait maximale aux alentours de 33 Hz, ce qui correspond à une période oscillatoire de 33 ms, et semblait présente entre 25 et 45 Hz.

Ces précisions semblent nécessaires du fait qu'un lien fréquence/fonction est souvent opéré pour interpréter les résultats d'études en LFP, et que les fréquences sont divisées en bandes discrètes, *i.e.* delta, thêta, alpha, béta, gamma, dont les frontières ne sont pas toujours adaptées à la diversité des phénomènes observés. On peut souligner que ces estimations sont cohérentes avec les travaux de Drullman sur l'enveloppe qui suggèrent qu'une rupture a lieu avec un point de brisure aux alentours de 8-10 Hz (Drullman et al., 1994a), frontière qui est probablement le point important à retenir.

ii. Limite neurophysiologique des fenêtres d'intégration

Une approche intéressante pour étudier les caractéristiques de ces fenêtres d'échantillonnage est de faire varier le rythme du signal acoustique afin de comprendre quelles sont les limites comportementales et physiologiques relatives au décodage syllabique ou phonémique. Une étude comportementale a permis de révéler que l'aspect rythmique de la parole jouait un rôle majeur dans la compréhension (Ghitza and Greenberg, 2009).

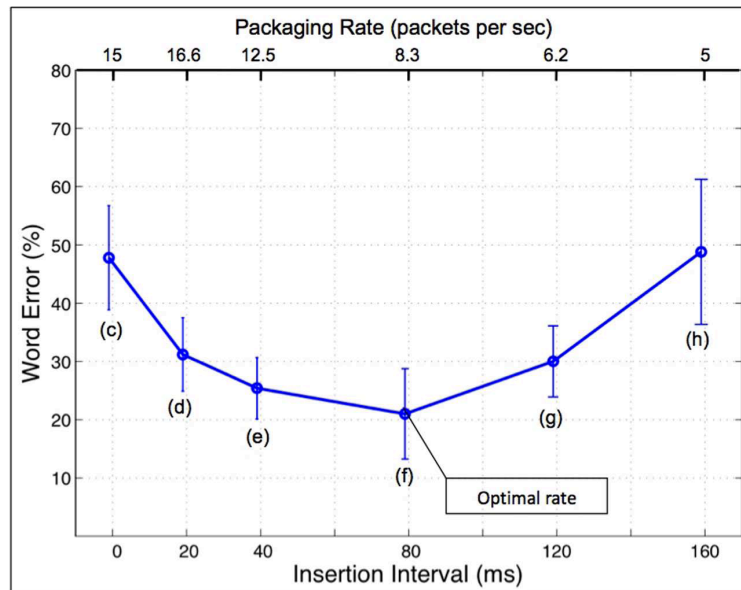


Figure IV.2 1. Influence de la dimension rythmique sur le taux de compréhension.

Un signal sonore compressé par un facteur 3 est découpé en segments de 40 ms qui sont séparés par des segments de silence d'une durée variable. Le taux d'erreur d'une tâche de compréhension verbale diminue maximale si les périodes de silence ont une durée de 80 ms. D'après (Ghitza and Greenberg, 2009).

Le paradigme consistait à compresser temporellement (tout en conservant la structure spectrale) des phrases qui étaient présentées lors d'une tâche de compréhension. Naturellement, pour une compression d'un facteur 3 la compréhension se dégradait fortement (50 %). Cependant si le signal de parole était découpé de manière arbitraire en segments d'une durée de 40 ms et que des périodes de silence (variables) étaient insérées entre chaque segment, les scores de compréhension s'amélioraient. Les taux d'erreurs présentent une forme en U (Figure IV.2 1). Ceci indique qu'il existe une fréquence préférentielle pour le découpage de l'information acoustique. Si le signal acoustique est plus difficile à comprendre, il semble aussi qu'il existe une durée minimale pour l'intégration d'un *bit* d'information, et que cette contrainte soit levée par l'ajout régulier de périodes de silence.

Dans cette étude la fréquence préférée est de 120 ms (80 ms de silence + 40 ms de signal sonore), soit environ 8 Hz. Ceci correspond à la fréquence syllabique interne observée dans l'étude 1, qui correspondrait à la fréquence de recombinaison phonémique. Une limitation de cette étude est que les *segments d'information* ont été fixés à 40 ms, ce qui est un choix

arbitraire, et il se peut que l'intervalle de silence préféré varie en fonction de ce paramètre. Un modèle oscillatoire a récemment été décrit pour rendre compte de ces résultats (Ghitza, 2011).

L'utilisation d'un signal acoustique compressé s'est aussi faite dans le cadre d'études neurophysiologiques. En 2001, Ahissar et collègues ont ainsi mesuré l'activité oscillatoire de l'hémisphère gauche lors d'une tâche de compréhension verbale, en MEG (Ahissar et al., 2001). Ils ont observé que lorsque le signal était compréhensible, *i.e.* avec un taux de compression faible ou nul, les fréquences modales (fréquences dominant le spectre, correspondant à la fréquence syllabique) du signal cérébral et acoustique étaient similaires. Lorsque le signal acoustique était fortement compressé, la compréhension se dégradait et la fréquence modale du signal cérébral ne suivait plus (était moins élevée que) celle du signal acoustique. L'activité corticale ne semblait pas capable de suivre le rythme syllabique acoustique lorsque celui-ci était supérieur à 8 Hz. Cependant dans cette étude seules quatre fréquences syllabiques distinctes ont été testées. Il serait intéressant d'investiguer plus en détail la fréquence limite de suivi syllabique (et phonémique). Enfin la synchronie de phase entre les deux signaux était prédictive de ces résultats, et semblait indispensable à la bonne compréhension des phrases présentées, ce qui rejoint les résultats de l'équipe de Poeppel spécifiant que le recalage de phase est une condition préalable à la bonne compréhension du signal de parole (Luo and Poeppel, 2007).

Nourski et collègues ont récemment répliqué ce paradigme lors d'enregistrements iEEG (Nourski et al., 2009). Un de leurs résultats était que l'activité gamma rapide dans le cortex auditif primaire suivait le signal acoustique quel que soit le taux de compression, son activité étant donc indépendante des performances comportementales, ce qui n'était pas le cas pour les fréquences plus lentes. Malheureusement ces dernières étaient étudiées *via* la mesure du potentiel évoqué, ce qui n'a pas permis d'obtenir des résultats fréquences-spécifiques pour les oscillations les plus lentes (<10 Hz).

La question relative à l'étendue des fenêtres d'intégration est probablement centrale pour la compréhension des mécanismes de traitement du signal de parole. Cela permet d'avoir une approche critique des mécanismes sous-tendant le découpage de l'information, et permet d'inclure les dimensions acoustique, neurophysiologique et comportementale. Cette question est directement liée à la question plus générale qui concerne les oscillateurs corticaux, plus précisément leurs limites fréquentielles. Mieux comprendre les frontières entre différentes

bandes de fréquences est une des clefs de la compréhension de l'interaction inter-fréquences. L'équipe de Whittington a récemment proposé sur la base d'études *in vitro* que les pics fréquentiels correspondant à la fréquence centrale des oscillateurs étaient séparés selon le nombre d'or ($\sim 1,6$), ce ratio permettant de minimiser les interférences inter-fréquentielles tout en maximisant la capacité informationnelle (Roopun et al., 2008).

2.3. Implication potentielle d'autres rythmes

i. Le rythme delta

L'enveloppe temporelle du signal de parole tend à être organisée de manière hiérarchique, les événements plus rapides, comme les transitions de formant, étant imbriqués, nichés au sein des fréquences plus basses, pouvant refléter les syllabes (Schroeder et al., 2008). Ce mécanisme, retrouvé dans l'activité oscillatoire corticale, pourrait correspondre à un moyen computationnel d'optimiser le traitement de signaux d'information ayant une structure complexe et multi-échelle. Ceci implique que l'activité syllabique pourrait elle aussi être sous-tendue par un rythme plus lent. Il est de plus suggéré que toutes les fréquences les plus basses de l'enveloppe de parole sont importantes pour la compréhension (section I.2.1.ii). Un rythme acoustique particulièrement saillant est le rythme prosodique. Bien qu'il y ait peu d'énergie dans la bande de fréquence delta (1-3 Hz) au sein du cortex auditif, celle-ci contient les informations relatives à la prosodie (intonation et rythme), qui jouent un rôle actif dans la compréhension de la parole (Munhall et al., 2004). Cette information étant principalement traitée dans l'hémisphère droit le lien peut être fait avec le traitement de l'information syllabique, ce qui suggère une hiérarchie oscillatoire. Contrairement à celle décrite dans l'hémisphère gauche dans l'étude 1, elle opérerait selon des constantes de temps plus lentes d'une part, et à des étapes anatomiques différentes, l'intégration prosodique se situant dans des régions plus associatives, telles que le gyrus supérieur temporal (Bitan et al., 2010).

ii. Digression

Sur la base des résultats décrits cherchant à lier les aspects anatomique et oscillatoire je souhaiterais discuter une hypothèse. Il a été montré récemment que l'activité LFP basse

fréquence permettait de séparer deux états cognitifs : lorsque l'apparition d'un stimulus est *prévisible* temporellement, car présenté au sein d'une suite rythmique tel le flux de parole, l'activité basse fréquence est fortement présente car elle permet de placer l'arrivée du stimulus dans une phase de haute excitabilité neuronale (section I.2.2). Ce mode *rythmique* est à contraster avec un mode *continu* d'attention, où une prédiction temporelle n'est pas possible, caractérisé par une disparition des oscillations basses fréquences et une augmentation de l'activité gamma (Schroeder and Lakatos, 2009a). Le mode d'attention spatiale continu est caractérisé en IRMf par l'activation du réseau dorsal de l'attention et une désactivation du réseau du mode par défaut (DMN), ce dernier étant particulièrement activé pendant l'état de repos (Raichle, 2010). Pendant cet état, le signal BOLD corrèle principalement avec l'activité oscillatoire basse fréquence, au sein des différents réseaux qui peuvent être organisés hiérarchiquement, avec le DMN à une de ses extrémités. Le *trade-off* observé entre ces deux modes tant en IRMf qu'avec des mesures de LFP pourrait indiquer que le cerveau est continuellement en train *d'alterner* entre prédiction et perception (Arnal et al., 2011). Ainsi ces deux états pourraient contribuer à chaque traitement perceptuel et être reflétés dans, influencer les patterns d'activité observés.

L'activité discutée ici présente une fréquence oscillatoire dans la bande delta, mais bien que la fréquence soit similaire elle n'est en rien liée à l'activité prosodique traitée dans le lobe temporal droit en réponse à des stimuli naturels de parole. Ainsi la complexité du *code* oscillatoire qui permet l'utilisation redondante et à des fins variées d'un nombre limité de signaux est encore exemplifiée ici.

3. Pertinence d'un modèle hiérarchique distribué

3.1. Interactions inter-hémisphériques

Dans sa théorie David Poeppel développe l'idée d'un modèle parallèle constitué de processus concomitants complémentaires par opposition à un modèle sériel, hiérarchique. Une hypothèse proposée est qu'une analyse fine, détaillée, lente et coûteuse sous-tend le traitement phonémique dans l'hémisphère gauche, tandis qu'une analyse contralatérale globale, plus approximative et rapide extrait directement l'information syllabique. Le résultat de cette dernière pourrait servir de prédiction pour contraindre le traitement phonémique gauche (Poeppel et al., 2008). A ce jour aucune interaction inter-hémisphérique entre ces deux échelles temporelles n'a été mise en évidence (influence des représentations syllabiques sur le traitement phonémique), mais nous avons discuté plus haut un mécanisme possible traduisant ce phénomène (section II.3.1).

L'existence d'une coopération inter-hémisphérique est connue, mais la directionnalité du transfert de l'information ainsi que les étapes de traitement favorisant cette interaction n'ont été testées que récemment dans le cadre d'un modèle hiérarchique. Une étude IRMf a mesuré la connectivité fonctionnelle (via DCM) entre les deux hémisphères à plusieurs étapes du traitement auditif lors d'une tâche phonologique simple (Bitan et al., 2010). Un pattern intéressant émerge de leurs résultats avec la présence de nombreuses asymétries. Le transfert d'information entre les cortex primaires se faisait uniquement de l'hémisphère droit vers le gauche, tandis qu'une connectivité bilatérale était observée au niveau du STG, reflétant une coopération réciproque à un niveau plus avancé de traitement, de type phonologique ou prosodique. Au regard de l'AST, cette étape au niveau du STG pourrait correspondre à l'intégration des informations traitées selon deux échelles temporelles, bien qu'une influence de l'information syllabique sur l'analyse phonétique puisse déjà avoir lieu au niveau primaire (section II.3.1). Le STG droit pourrait donc transmettre une information prosodique *nouvelle* et une information syllabique déjà transmise précédemment, illustrant la redondance des traitements corticaux. De plus dans leur étude l'influence du STG sur le cortex primaire était plus marquée dans l'hémisphère gauche, reflétant possiblement une plus grande capacité d'influence *top-down* associée aux prédictions, à l'attention, ou un meilleur raffinement de l'information traitée via des échanges plus accrus entre les différentes étapes de traitement au sein de cet hémisphère. Ces résultats sont à prendre avec réserve car les analyses du flux

d'information sont plus appropriées pour des données ayant une très bonne résolution temporelle, ce qui n'est pas le cas de l'IRMf.

De manière complémentaire, l'équipe de David Poeppel a testé la possible interaction entre les deux échelles temporelles impliquées dans l'AST, sans intégrer la dimension anatomique (données non publiées). Dans cette étude comportementale, menée par Chait et collègues, une tâche de compréhension de phrases était effectuée par des sujets, avec un signal sonore correspondant à la partie lente (0-4 Hz) ou rapide (22-40 Hz) de l'enveloppe du son, correspondant approximativement à l'échelle syllabique et phonémique, respectivement. De manière intéressante, si les deux signaux étaient présentés de manière dichotique, un effet super-additif était observé dans les scores de compréhension, suggérant la présence d'une relation synergétique entre le traitement des indices linguistiques segmentales et prosodiques. Plusieurs études seraient nécessaires afin de confirmer ce résultat et de mieux définir le type d'interaction en jeu, ainsi que les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents.

Une étude nouvelle de l'équipe de Giraud (soumis) a répliqué ce résultat en IRMf. Leurs résultats indiquent que lorsque la préférence hémisphérique est respectée l'activité dans la partie latérale des cortex auditifs primaires est accrue. Ces résultats favorisent l'hypothèse que l'interaction entre les informations syllabique et phonémique résulte d'un échange inter-hémisphérique à un niveau précoce, comme suggéré par l'AST, et vont à l'encontre d'un processus dynamique entre plusieurs étapes de traitement uniquement latéralisées à gauche.

3.2. Organisation hiérarchique du traitement auditif

L'hypothèse d'un traitement hiérarchique cortical du signal auditif est liée aux travaux de Griffiths et collègues. En étudiant les corrélats neuronaux de la perception de la hauteur d'un son (*i.e. pitch*) ils ont montré qu'une organisation hiérarchique était en jeu, débutant dans le cortex auditif primaire et continuant dans le cortex temporal supérieur postérieur (Griffiths et al., 1998; Patterson et al., 2002). Comme attendu, cette organisation reflétait la complexité de traitement relative aux potentialités présentes dans le signal sonore.

Des résultats précédents nous pourrions déduire l'existence de traitements hiérarchiques parallèles et asymétriques, hypothèse d'ailleurs récemment proposée (Boemio et al., 2005). Cependant rien ne permet de savoir si les analyses linguistiques phonémique et syllabique

requièrent une intégration inter-hémisphérique, ou si les deux hémisphères traitent des dimensions indépendantes, de parole à gauche et d'intonation à droite, chacun de manière hiérarchique.

Le concept de modèle hiérarchique peut cependant lui aussi être critiqué. Dans une étude de Formisano et collègues, les régions impliquées dans la reconnaissance du locuteur ou la compréhension de voyelles ont été définies grâce aux méthodes de décodage multivarié (multi voxel pattern classification) (Formisano et al., 2008). Le pattern neuroanatomique impliqué dans ces deux tâches était distribué bilatéralement dans les lobes temporaux, allant du gyrus de Heschl, au *planum temporale*, jusqu'aux parties antérieures du STS. Ces résultats rappellent l'importance de ne pas réduire le traitement neuronal à l'existence de modules spécialisés ayant une location anatomique précise, mais de plutôt prendre en compte l'importance des processus *top-down* et des boucles rééchantées dans le traitement de l'information, qui s'effectue donc de manière distribuée spatialement mais concomitante temporellement. Dans la même veine, ce groupe a aussi établi que l'établissement d'une représentation phonémique était associée à des traitements au sein du *planum temporale* et de la partie du gyrus de Heschl adjacente (Kilian-Hutten et al., 2011).

De ces résultats il faut aussi noter que : (i) les patterns spatiaux permettant la discrimination différaient selon les tâches (avec un possible recouvrement) ; (ii) la reconnaissance du locuteur était très majoritairement latéralisée dans l'hémisphère droit, alors que la discrimination phonémique était uniquement latéralisée à gauche. Ceci confirme la présence de spécialisations inter-hémisphériques fortes, indépendamment de la fragilité conceptuelle du modèle hiérarchique.

Les résultats des deux études présentées dans cette thèse, bien que soumis à une approche localisationniste, sont néanmoins compatibles avec une vision distribuée. Ceci est dû au fait que l'activité étudiée est oscillatoire et donc se propage dans le temps et l'espace. Un exemple correspond à l'activité thêta observée au niveau du cortex auditif gauche dans l'étude 1 (iEEG). Les résultats de synchronie de phase indiquent qu'elle est présente au niveau des trois régions étudiées. Cependant sa phase joue un rôle important uniquement dans le cortex associatif, en contraignant l'activité gamma rapide. L'information reflétée dans l'activité thêta est ainsi distribuée spatialement, ce qui rejoint les résultats de l'équipe de Formisano, mais est impliquée dans un processus hiérarchique au niveau d'une localisation anatomique précise.

Dans l'étude 2, des spectres fréquentiels similaires ont été retrouvés dans différentes régions impliquées dans le traitement du langage. L'aspect distribué de l'information traitée reflète probablement ici le fait que l'information est présente à différents lieux afin d'être traitée à des fins différentes. Ces résultats apportent une contribution à l'étude de la perception de la parole dans le cadre d'un modèle hiérarchique oscillatoire distribué.

Bibliographie

Abrams, D.A., Nicol, T., Zecker, S., and Kraus, N. (2008). Right-hemisphere auditory cortex is dominant for coding syllable patterns in speech. *J Neurosci* 28, 3958-3965.

Ahissar, E., Nagarajan, S., Ahissar, M., Protopapas, A., Mahncke, H., and Merzenich, M.M. (2001). Speech comprehension is correlated with temporal response patterns recorded from auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 13367-13372.

Anderson, B., Southern, B.D., and Powers, R.E. (1999). Anatomic asymmetries of the posterior superior temporal lobes: a postmortem study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12, 247-254.

Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., and Aertsen, A. (1996). Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 273, 1868-1871.

Arnal, L.H., Wyart, V., and Giraud, A.L. (2011). Transitions in neural oscillations reflect prediction errors generated in audiovisual speech. *Nat Neurosci* 14, 797-801.

Berkes, P., Orban, G., Lengyel, M., and Fiser, J. (2011). Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science* 331, 83-87.

Besserve, M., Scholkopf, B., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2010). Causal relationships between frequency bands of extracellular signals in visual cortex revealed by an information theoretic analysis. *J Comput Neurosci*.

Binder, J.R., Rao, S.M., Hammeke, T.A., Yetkin, F.Z., Jesmanowicz, A., Bandettini, P.A., Wong, E.C., Estkowski, L.D., Goldstein, M.D., Houghton, V.M., and et al. (1994). Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Ann Neurol* 35, 662-672.

Bishop, G.H. (1933). Cyclic changes in excitability of the optic pathways of the rabbit. *Am J Physiol* 103, 213-224.

Bitan, T., Lifshitz, A., Breznitz, Z., and Booth, J.R. (2010). Bidirectional Connectivity between Hemispheres Occurs at Multiple Levels in Language Processing But Depends on Sex. *J Neurosci* 30, 11576-11585.

Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie. *Bulletin de la Société Anatomique* 6, 330-357.

Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Johann Ambrosius Barth Verlag, Leipzig.

Buzsaki, G., and Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304, 1926-1929.

Canolty, R.T., and Knight, R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci*.

Canolty, R.T., Soltani, M., Dalal, S.S., Edwards, E., Dronkers, N.F., Nagarajan, S.S., Kirsch, H.E., Barbaro, N.M., and Knight, R.T. (2007). Spatiotemporal dynamics of word processing in the human brain. *Front Neurosci* 1, 185-196.

- Chen, C.M., Mathalon, D.H., Roach, B.J., Cavus, I., Spencer, D.D., and Ford, J.M. (2010). The Corollary Discharge in Humans Is Related to Synchronous Neural Oscillations. *J Cogn Neurosci*.
- Christiansen, T.U., and Greenberg, S. (2005). Frequency Selective Filtering of the Modulation Spectrum and its Impact on Consonant Identification. In: A. Rasmussen and T. Poulsen (Eds.), *Twenty First Danavox Symposium*, 585-599.
- Cohen, Y.E., and Andersen, R.A. (2002). A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci* 3, 553-562.
- Colgin, L.L., Denninger, T., Fyhn, M., Hafting, T., Bonnevie, T., Jensen, O., Moser, M.B., and Moser, E.I. (2009). Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462, 353-357.
- Corballis, M.C. (1998). Cerebral asymmetry: motoring on. *Trends Cogn Sci* 2, 152-157.
- Crone, N.E., Boatman, D., Gordon, B., and Hao, L. (2001). Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. *Brazier Award-winning article, 2001. Clin Neurophysiol* 112, 565-582.
- David, O., Maess, B., Eckstein, K., and Friederici, A.D. (2011). Dynamic causal modeling of subcortical connectivity of language. *J Neurosci* 31, 2712-2717.
- Demonet, J.F., Chollet, F., Ramsay, S., Cardebat, D., Nespoulous, J.L., Wise, R., Rascol, A., and Frackowiak, R. (1992). The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain* 115 (Pt 6), 1753-1768.
- Doupe, A.J., and Kuhl, P.K. (1999). Birdsong and human speech: common themes and mechanisms. *Annu Rev Neurosci* 22, 567-631.
- Drullman, R., Festen, J.M., and Plomp, R. (1994a). Effect of reducing slow temporal modulations on speech reception. *J Acoust Soc Am* 95, 2670-2680.
- Drullman, R., Festen, J.M., and Plomp, R. (1994b). Effect of temporal envelope smearing on speech reception. *J Acoust Soc Am* 95, 1053-1064.
- Economo, C., and Koskinas, G.N. (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Wien: Springer Verlag.
- Edwards, E., Soltani, M., Deouell, L.Y., Berger, M.S., and Knight, R.T. (2005). High gamma activity in response to deviant auditory stimuli recorded directly from human cortex. *J Neurophysiol* 94, 4269-4280.
- Eggermont, J.J. (1998). Representation of spectral and temporal sound features in three cortical fields of the cat. Similarities outweigh differences. *J Neurophysiol* 80, 2743-2764.
- Eichele, T., Specht, K., Moosmann, M., Jongsma, M.L., Quiroga, R.Q., Nordby, H., and Hugdahl, K. (2005). Assessing the spatiotemporal evolution of neuronal activation with single-trial event-related potentials and functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, 17798-17803.
- Elliott, T.M., and Theunissen, F.E. (2009). The modulation transfer function for speech intelligibility. *PLoS Comput Biol* 5, e1000302.
- Eulitz, C., Maess, B., Pantev, C., Friederici, A.D., Feige, B., and Elbert, T. (1996). Oscillatory neuromagnetic activity induced by language and non-language stimuli. *Brain Res Cogn Brain Res* 4, 121-132.

- Fiser, J., Chiu, C., and Weliky, M. (2004). Small modulation of ongoing cortical dynamics by sensory input during natural vision. *Nature* *431*, 573-578.
- Foki, T., Geissler, A., Gartus, A., Pahs, G., Deecke, L., and Beisteiner, R. (2007). Cortical lateralization of bilateral symmetric chin movements and clinical relevance in tumor patients--a high field BOLD-fMRI study. *Neuroimage* *37*, 26-39.
- Fraisse, P. (1974). *Physiologie du rythme*. Presses Universitaires de France.
- Fries, P. (2009). Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci* *32*, 209-224.
- Galaburda, A.M., LeMay, M., Kemper, T.L., and Geschwind, N. (1978a). Right-left asymmetries in the brain. *Science* *199*, 852-856.
- Galaburda, A.M., Sanides, F., and Geschwind, N. (1978b). Human brain. Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. *Arch Neurol* *35*, 812-817.
- Galambos, R., Makeig, S., and Talmachoff, P.J. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A* *78*, 2643-2647.
- Galuske, R.A., Schlote, W., Bratzke, H., and Singer, W. (2000). Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science* *289*, 1946-1949.
- Gentilucci, M., and Corballis, M.C. (2006). From manual gesture to speech: a gradual transition. *Neurosci Biobehav Rev* *30*, 949-960.
- Geschwind, N. (1970). The organization of language and the brain. *Science* *170*, 940-944.
- Geschwind, N. (1979). Specializations of the human brain. *Sci Am* *241*, 180-199.
- Geschwind, N., and Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* *161*, 186-187.
- Ghitza, O. (2001). On the upper cutoff frequency of the auditory critical-band envelope detectors in the context of speech perception. *J Acoust Soc Am* *110*, 1628-1640.
- Ghitza, O. (2011). Linking speech perception and neurophysiology: speech decoding guided by cascaded oscillators locked to the input rhythm. *Front Psycho* doi: 10.3389/fpsyg.2011.00130.
- Ghitza, O., and Greenberg, S. (2009). On the possible role of brain rhythms in speech perception: intelligibility of time-compressed speech with periodic and aperiodic insertions of silence. *Phonetica* *66*, 113-126.
- Giraud, A.L., and Poeppel, D. (2011a). Cortical oscillations and speech processing: emerging computational principles and operations. *Nat Rev Neurosci* *in press*.
- Giraud, A.L., and Poeppel, D. (2011b). Speech perception from a neurophysiological perspective. In: *Cognitive Neuroscience*.
- Greenberg, S. (1998). A syllable-centric framework for the evolution of spoken language. *Brain and Behavioral Sciences* *21*, 267-268.

- Greenberg, S., Carvey, H., Hitchcock, L., and Chang, S. (2003). Temporal properties of spontaneous speech – A syllable-centric perspective. *J Phonetics* 31, 465-485.
- Griffiths, T.D., Buchel, C., Frackowiak, R.S., and Patterson, R.D. (1998). Analysis of temporal structure in sound by the human brain. *Nat Neurosci* 1, 422-427.
- Hayes, T.L., and Lewis, D.A. (1996). Magnopyramidal neurons in the anterior motor speech region. Dendritic features and interhemispheric comparisons. *Arch Neurol* 53, 1277-1283.
- Heschl, R.L. (1878). Ueber die Vordere Quere Schläfenwindung des Menschlichen Grosshirns. Wilhelm Braumüller, Vienna.
- Hickok, G., and Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 8, 393-402.
- Hutsler, J., and Galuske, R.A. (2003). Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends Neurosci* 26, 429-435.
- Hutsler, J.J. (2003). The specialized structure of human language cortex: pyramidal cell size asymmetries within auditory and language-associated regions of the temporal lobes. *Brain Lang* 86, 226-242.
- Hutsler, J.J., and Gazzaniga, M.S. (1996). Acetylcholinesterase staining in human auditory and language cortices: regional variation of structural features. *Cereb Cortex* 6, 260-270.
- Iturria-Medina, Y., Perez Fernandez, A., Morris, D.M., Canales-Rodriguez, E.J., Haroon, H.A., Garcia Penton, L., Augath, M., Galan Garcia, L., Logothetis, N., Parker, G.J., and Melie-Garcia, L. (2010). Brain hemispheric structural efficiency and interconnectivity rightward asymmetry in human and nonhuman primates. *Cereb Cortex* 21, 56-67.
- Jacquemot, C., and Scott, S.K. (2006). What is the relationship between phonological short-term memory and speech processing? *Trends Cogn Sci* 10, 480-486.
- Jamison, H.L., Watkins, K.E., Bishop, D.V., and Matthews, P.M. (2006). Hemispheric specialization for processing auditory nonspeech stimuli. *Cereb Cortex* 16, 1266-1275.
- Joliot, M., Ribary, U., and Llinas, R. (1994). Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 11748-11751.
- Joos, M. (1948). Acoustic phonetics. *Lang Monogr* 23, 1:137.
- Kilian-Hutten, N., Valente, G., Vroomen, J., and Formisano, E. (2011). Auditory cortex encodes the perceptual interpretation of ambiguous sound. *J Neurosci* 31, 1715-1720.
- Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., and Varela, F.J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 8, 194-208.
- Lakatos, P., Chen, C.M., O'Connell, M.N., Mills, A., and Schroeder, C.E. (2007). Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron* 53, 279-292.
- Laufs, H., Daunizeau, J., Carmichael, D.W., and Kleinschmidt, A. (2008). Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 40, 515-528.

- LeMay, M., and Culebras, A. (1972). Human brain--morphologic differences in the hemispheres demonstrable by carotid arteriography. *N Engl J Med* 287, 168-170.
- Lieberman, A.M., Cooper, F.S., Shankweiler, D.P., and Studdert-Kennedy, M. (1967). Perception of the speech code. *Psychol Rev* 74, 431-461.
- Liebenthal, E., Binder, J.R., Spitzer, S.M., Possing, E.T., and Medler, D.A. (2005). Neural substrates of phonemic perception. *Cereb Cortex* 15, 1621-1631.
- Luo, H., Ni, J.T., Li, Z.H., Li, X.O., Zhang, D.R., Zeng, F.G., and Chen, L. (2006). Opposite patterns of hemisphere dominance for early auditory processing of lexical tones and consonants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 19558-19563.
- Lutzenberger, W., Pulvermuller, F., and Birbaumer, N. (1994). Words and pseudowords elicit distinct patterns of 30-Hz EEG responses in humans. *Neurosci Lett* 176, 115-118.
- MacNeilage, P.F., and Davis, B.L. (2001). Motor mechanisms in speech ontogeny: phylogenetic, neurobiological and linguistic implications. *Curr Opin Neurobiol* 11, 696-700.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T.P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E., and Sejnowski, T.J. (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295, 690-694.
- Mantini, D., Perrucci, M.G., Del Gratta, C., Romani, G.L., and Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 13170-13175.
- Mazoyer, B., Dehaene, S., Tzourio-Mazoyer, N., Frak, V., Murayama, N., Cohen, L., Lévrier, O., Salamon, G., Syrota, A., and Mehler, J. (1993). The cortical representation of speech. *J Cogn Neurosci* 5, 467-479.
- Mehler, J., and Hayes, R.W. (1981). The Role of Syllables in Speech Processing: Infant and Adult Data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 295, 333-352.
- Mitzdorf, U. (1985). Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 65, 37-100.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., and Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 13, 684-701.
- Munhall, K.G., Jones, J.A., Callan, D.E., Kuratate, T., and Vatikiotis-Bateson, E. (2004). Visual prosody and speech intelligibility: head movement improves auditory speech perception. *Psychol Sci* 15, 133-137.
- Niessing, J., Ebisch, B., Schmidt, K.E., Niessing, M., Singer, W., and Galuske, R.A. (2005). Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 309, 948-951.
- Nourski, K.V., Reale, R.A., Oya, H., Kawasaki, H., Kovach, C.K., Chen, H., Howard, M.A., 3rd, and Brugge, J.F. (2009). Temporal envelope of time-compressed speech represented in the human auditory cortex. *J Neurosci* 29, 15564-15574.
- Obleser, J., Eisner, F., and Kotz, S.A. (2008). Bilateral speech comprehension reflects differential sensitivity to spectral and temporal features. *J Neurosci* 28, 8116-8123.

- Patterson, R.D., Uppenkamp, S., Johnsrude, I.S., and Griffiths, T.D. (2002). The processing of temporal pitch and melody information in auditory cortex. *Neuron* 36, 767-776.
- Penhune, V.B., Zatorre, R.J., MacDonald, J.D., and Evans, A.C. (1996). Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6, 661-672.
- Penttonen, M., and Buzsaki, G. (2003). Natural logarithmic relationship between brain oscillators. *Thalamus & Related Systems* 2, 145-152.
- Poeppel, D. (2003). The analysis of speech in different temporal integration windows: cerebral lateralization as asymmetric sampling in time. *Speech Communication* 41, 245-255.
- Poeppel, D., and Hickok, G. (2004). Towards a new functional anatomy of language. *Cognition* 92, 1-12.
- Poeppel, D., Idsardi, W.J., and van Wassenhove, V. (2008). Speech perception at the interface of neurobiology and linguistics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 1071-1086.
- Price, C.J., Wise, R.J., Warburton, E.A., Moore, C.J., Howard, D., Patterson, K., Frackowiak, R.S., and Friston, K.J. (1996). Hearing and saying. The functional neuro-anatomy of auditory word processing. *Brain* 119 (Pt 3), 919-931.
- Quilichini, P., Sirota, A., and Buzsaki, G. (2010). Intrinsic circuit organization and theta-gamma oscillation dynamics in the entorhinal cortex of the rat. *J Neurosci* 30, 11128-11142.
- Raichle, M.E. (2010). Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 14, 180-190.
- Ringach, D.L. (2009). Spontaneous and driven cortical activity: implications for computation. *Curr Opin Neurobiol* 19, 439-444.
- Robin, D.A., Tranel, D., and Damasio, H. (1990). Auditory perception of temporal and spectral events in patients with focal left and right cerebral lesions. *Brain Lang* 39, 539-555.
- Roopun, A.K., Kramer, M.A., Carracedo, L.M., Kaiser, M., Davies, C.H., Traub, R.D., Kopell, N.J., and Whittington, M.A. (2008). Temporal Interactions between Cortical Rhythms. *Front Neurosci* 2, 145-154.
- Rosen, S. (1992). Temporal information in speech: acoustic, auditory and linguistic aspects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 336, 367-373.
- Saberi, K., and Perrott, D.R. (1999). Cognitive restoration of reversed speech. *Nature* 398, 760.
- Sadaghiani, S., Hesselmann, G., Friston, K.J., and Kleinschmidt, A. (2010). The relation of ongoing brain activity, evoked neural responses, and cognition. *Front Syst Neurosci* 4.
- Scheeringa, R., Fries, P., Petersson, K.M., Oostenveld, R., Grothe, I., Norris, D.G., Hagoort, P., and Bastiaansen, M.C. (2011). Neuronal Dynamics Underlying High- and Low-Frequency EEG Oscillations Contribute Independently to the Human BOLD Signal. *Neuron* 69, 572-583.
- Scholvinck, M.L., Maier, A., Ye, F.Q., Duyn, J.H., and Leopold, D.A. (2010). Neural basis of global resting-state fMRI activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 10238-10243.

- Schonwiesner, M., Rubsamen, R., and von Cramon, D.Y. (2005). Hemispheric asymmetry for spectral and temporal processing in the human antero-lateral auditory belt cortex. *Eur J Neurosci* 22, 1521-1528.
- Schroeder, C.E., and Lakatos, P. (2009a). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci* 32, 9-18.
- Schroeder, C.E., and Lakatos, P. (2009b). The gamma oscillation: master or slave? *Brain Topogr* 22, 24-26.
- Schroeder, C.E., Lakatos, P., Kajikawa, Y., Partan, S., and Puce, A. (2008). Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn Sci* 12, 106-113.
- Schroeder, C.E., Wilson, D.A., Radman, T., Scharfman, H., and Lakatos, P. (2010). Dynamics of Active Sensing and perceptual selection. *Curr Opin Neurobiol*.
- Schwartz, J., and Tallal, P. (1980). Rate of acoustic change may underlie hemispheric specialization for speech perception. *Science* 207, 1380-1381.
- Seldon, H.L. (1981). Structure of human auditory cortex. I. Cytoarchitectonics and dendritic distributions. *Brain Res* 229, 277-294.
- Shamir, M., Ghitza, O., Epstein, S., and Kopell, N. (2009). Representation of time-varying stimuli by a network exhibiting oscillations on a faster time scale. *PLoS Comput Biol* 5, e1000370.
- Shannon, R.V., Zeng, F.G., Kamath, V., Wygonski, J., and Ekelid, M. (1995). Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 270, 303-304.
- Sheft, S., Ardoint, M., and Lorenzi, C. (2008). Speech identification based on temporal fine structure cues. *J Acoust Soc Am* 124, 562-575.
- Simonyan, K., Ostuni, J., Ludlow, C.L., and Horwitz, B. (2009). Functional but not structural networks of the human laryngeal motor cortex show left hemispheric lateralization during syllable but not breathing production. *J Neurosci* 29, 14912-14923.
- Singer, W. (2009). Distributed processing and temporal codes in neuronal networks. *Cogn Neurodyn* 3, 189-196.
- Smith, E.C., and Lewicki, M.S. (2006). Efficient auditory coding. *Nature* 439, 978-982.
- Sperry, R. (1982). Some effects of disconnecting the cerebral hemispheres. *Science* 217, 1223-1226.
- Steeneken, H.J., and Houtgast, T. (1980). A physical method for measuring speech-transmission quality. *J Acoust Soc Am* 67, 318-326.
- Stevens, K.N. (2002). Toward a model for lexical access based on acoustic landmarks and distinctive features. *J Acoust Soc Am* 111, 1872-1891.
- Theunissen, F., and Miller, J.P. (1995). Temporal encoding in nervous systems: a rigorous definition. *J Comput Neurosci* 2, 149-162.
- Van de Ville, D., Britz, J., and Michel, C.M. (2010). EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 18179-18184.
- VanRullen, R., and Koch, C. (2003). Is perception discrete or continuous? *Trends Cogn Sci* 7, 207-213.

- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., and Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2, 229-239.
- von Bonin, G. (1962). Anatomical asymmetries of the cerebral hemispheres. In V. B. Mountcastle (Ed.), *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance*.
- von Stein, A., and Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 38, 301-313.
- Voss, H.U., Tabelow, K., Polzehl, J., Tchernichovski, O., Maul, K.K., Salgado-Commissariat, D., Ballon, D., and Helekar, S.A. (2007). Functional MRI of the zebra finch brain during song stimulation suggests a lateralized response topography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 10667-10672.
- Voytek, B., Canolty, R.T., Shestyuk, A., Crone, N.E., Parvizi, J., and Knight, R.T. (2010). Shifts in gamma phase-amplitude coupling frequency from theta to alpha over posterior cortex during visual tasks. *Front Hum Neurosci* 4, 191.
- Wada, J. (1969). Interhemispheric sharing and shift of cerebral speech functions. *Excerpta Medica Int. Congress*, 193:296.
- Walker, K.M., Ahmed, B., and Schnupp, J.W. (2008). Linking cortical spike pattern codes to auditory perception. *J Cogn Neurosci* 20, 135-152.
- Wernicke, C. (1874/1969). The symptom complex of aphasia: A psychological study on an anatomical basis. In: *Boston studies in the philosophy of science* (Cohen RS, Wartofsky MW, eds), pp 34-97. Dordrecht: D. Reidel Publishing Company.
- Xiong, Y., and Quek, F. (2006). Hand Motion Gesture Frequency Properties and Multimodal Discourse Analysis. *Int J Comput Vis* 69, 353-371.
- Zatorre, R.J., and Belin, P. (2001). Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex* 11, 946-953.
- Zatorre, R.J., Belin, P., and Penhune, V.B. (2002). Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci* 6, 37-46.
- Zatorre, R.J., Evans, A.C., Meyer, E., and Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science* 256, 846-849.

Curriculum Vitae

Benjamin Morillon
9th February 1983 Sens (89) France

✉ benjamin.morillon@gmail.com

Academic Formation

- 2007-2011 Ph.D. in Cognitive Neuroscience
Inserm U960 – Ecole Normale Supérieure, Paris
Asymmetric sampling in time and auditory cortical rhythms
- 2007 Master in Cognitive Science – major neuroscience
Ecole Normale Supérieure, Paris
- 2001 French Bachelor of Science – major biology

Courses and Research Trainings

- 2010-01 Workshop at the Universidad Catolica de Chile (Jan 3-13, Santiago, Chile)
« Brain Clocks and Rhythms Summer School 2010 »
- 2009-06 Symposium at the Stanford University (Jun 17, Palo Alto, CA)
« Advances in resting-state fMRI »
- 2009-05 JIRFNI formation (May 25-29, Marseille, France)
« fMRI advanced level »
- 2008-10 FIL's Short Course, Institute of Neurology (Oct 23-25, London, England)
« Statistical Parametric Mapping (SPM) »
- 2007-01 Six months research training in cognitive neuroscience under supervision by Anne-Lise Giraud (Inserm U960 - ENS)
Predictive coding and audio-visual integration of speech: a MEG study
- 2006-04 Three months internship in cognitive neuroscience under supervision by Etienne Koechlin (Inserm U960 - ENS)
Hierarchical organization of human behavior: a MEG study
- 2005-09 Three months internship in cognitive psychology under supervision by Paolo Bartholomeo (Inserm U610 - NAFCT)
Setting up of a new perceptive task dedicated to the study of patients with spatial neglect
- 2008-10 Two months research training in cognitive neuroscience under supervision of Anne-Lise Giraud (Inserm U960 - ENS)
Time perception and the auditory cortex: an fMRI study

Teaching

2007-2008 Tutoring in biology at Pierre and Marie Curie University (UPMC)
Topics: diversity of living organisms, methodology

Grants, Prizes

2012-2013 Fyssen foundation post-doctoral study grant
 2011 F.R.M. grant (Foundation for Medical Research)
 2010 Trainee Abstract Travel Award for the 2010 OHBM conference
 2007-2010 Three years grant from French Education and Research Ministry

Scientific Contributions

Research Articles

- 5- **Morillon B**, Lehongre K, Frackowiak RSJ, Ducorps A, Kleinschmidt A, Poeppel D, Giraud A-L, *Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language*, PNAS, 107(43), 18688-93 (2010).
- 4- Kell CA, **Morillon B**, Kouneiher F, Giraud A-L, *Lateralization of speech production starts in sensory cortices – a possible sensory origin of cerebral left dominance for speech*, Cerebral Cortex, 21(4), 932-7 (2010).
- 3- Sadaghiani S, Scheeringa R, Lehongre K, **Morillon B**, Giraud A-L, and Kleinschmidt A, *Intrinsic Connectivity Networks, Alpha Oscillations and Tonic Alertness: A simultaneous EEG/fMRI Study*, Journal of Neuroscience, 30(30), 10243-50 (2010).
- 2- **Morillon B**, Kell CA, and Giraud A-L, *Three stages and four neural systems in time estimation*, Journal of Neuroscience, 29(47), 14803-11 (2009).
- 1- Arnal LH, **Morillon B**, Kell CA, and Giraud A-L, *Dual Neural Routing of Visual Facilitation in Speech Processing*, Journal of Neuroscience, 29(43), 13445-53 (2009).

Oral Communications

- **Morillon B**, (2010) The origin of human brain asymmetry for language. *ED3C Ph.D. students meeting*. May 27. Roscoff, France.
- **Morillon B**, (2010) The many neural substrates and mechanisms for the perception of time. *Brain Clocks and Rhythms Workshop*. Jan 3-13. Santiago, Chili.
- **Morillon B**, (2009) Four neuro-cognitive systems in time processing. *Inserm U562-CEA LabMeetings*. Apr 24. Saclay, France.

Posters

- **Morillon B**, Liegeois-Chauvel C, Arnal LH, Giraud A-L, (2011) Two distinct theta rhythms could underlie functional asymmetry of auditory cortices. *ICON XI*. Sept 25-29. Mallorca, Spain.
- **Morillon B**, Lehongre K, Giraud A-L, (2010) The origin of human brain asymmetry for language. *HBM 16th Annual Meeting*. Jun 6-10. Barcelona, Spain.
- **Morillon B**, Lehongre K, Giraud A-L, (2009) The role of auditory rhythms in left hemisphere dominance for language. *3rd International Conference on Auditory Cortex*. Aug 29-Sept 2. Magdeburg, Germany.
- **Morillon B**, Kell CA, Giraud A-L, (2009) Four neural systems for time estimation. *HBM 15th Annual Meeting*. Jun 18-23. San Francisco, CA.

Scientific contribution for the general audience

Science&Vie n° 1109, Feb 2010 “Pourquoi le temps passe de plus en plus vite”.

Scientific Articles Reviews

Neuroscience:

The Journal of Neuroscience
Cerebral Cortex